

Resistencias de impacto clínico y epidemiología de enterococos

Paula Gagetti, PhD

Servicio Antimicrobianos

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas

ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

Laboratorio Nacional/Regional de Referencia en RAM

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

ENTEROCOCOS

Importantes patógenos hospitalarios

- Bacterias Gram positivas ubicuas
- Comensales del tracto gastrointestinal
- Factores de virulencia
- Resistencia a los antibióticos

Resistencia intrínseca

Facilidad para adquirir determinantes de resistencia

- Pueden causar infecciones graves

ITU

Infecciones intraabdominales y ginecológicas

Bacteriemia

Sepsis (4º US y 5º EU)

Endocarditis infecciosa (5 al 20% de las EI)

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

1899 se describieron como enterocoque
Hasta 1984 se consideraban parte del genero *Streptococcus*

Hay 59 especies descritas

Clínicamente relevantes en humanos *E. faecalis* y *E. faecium*

E. faecalis Causa la mayoría de las infecciones
70-80%

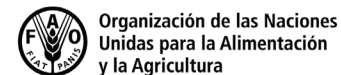
E. faecium Mas resistente a los antimicrobianos.
Importante causa de infección hospitalaria
Su incidencia está aumentando

Enterococcus Hide species list

<i>Enterococcus alcedinis</i>	<i>Enterococcus durans</i>	" <i>Enterococcus mediterraneensis</i> "	<i>Enterococcus saccharominimus</i>	<i>Enterococcus xinjiangensis</i>
<i>Enterococcus aquimarinus</i>	<i>Enterococcus eurekensis</i>	<i>Enterococcus moraviensis</i>	<i>Enterococcus saigonensis</i>	
<i>Enterococcus asini</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus mundtii</i>	" <i>Enterococcus sanguinicola</i> "	
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus nangangensis</i>	<i>Enterococcus seriolicida</i>	
<i>Enterococcus bulliens</i>	<i>Enterococcus flavescens</i>	<i>Enterococcus olivae</i>	<i>Enterococcus silesiacus</i>	
" <i>Enterococcus burkinafasensis</i> "	<i>Enterococcus florum</i>	<i>Enterococcus pallens</i>	<i>Enterococcus solitarius</i>	
<i>Enterococcus caccae</i>	<i>Enterococcus gallinarum</i>	<i>Enterococcus phoeniculicola</i>	<i>Enterococcus songbeiensis</i>	
<i>Enterococcus camelliae</i>	<i>Enterococcus gilvus</i>	<i>Enterococcus pingfangensis</i>	<i>Enterococcus sulfureus</i>	
<i>Enterococcus canintestini</i>	<i>Enterococcus haemoperoxidus</i>	<i>Enterococcus plantarum</i>	<i>Enterococcus termitis</i>	
<i>Enterococcus canis</i>	<i>Enterococcus hermanniensis</i>	<i>Enterococcus porcinus</i>	<i>Enterococcus thailandicus</i>	
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Enterococcus pseudoavium</i>	" <i>Enterococcus timonensis</i> "	
<i>Enterococcus cecorum</i>	<i>Enterococcus hulanensis</i>	<i>Enterococcus quebecensis</i>	" <i>Enterococcus timonensis</i> "	
<i>Enterococcus columbae</i>	<i>Enterococcus italicus</i>	<i>Enterococcus raffinosus</i>	<i>Enterococcus ureasiticus</i>	
<i>Enterococcus crotali</i>	" <i>Enterococcus lacertideformus</i> "	<i>Enterococcus ratti</i>	<i>Enterococcus ureilyticus</i>	
<i>Enterococcus devriesei</i>	<i>Enterococcus lactis</i>	" <i>Enterococcus rattus</i> "	<i>Enterococcus viikkiensis</i>	
<i>Enterococcus diestrammenae</i>	<i>Enterococcus lemanii</i>	<i>Enterococcus rivorum</i>	<i>Enterococcus villorum</i>	
<i>Enterococcus dispar</i>	<i>Enterococcus malodoratus</i>	<i>Enterococcus rotai</i>	<i>Enterococcus wangshanyuanii</i>	
<i>Enterococcus dongliensis</i>	" <i>Enterococcus massiliensis</i> "	<i>Enterococcus saccharolyticus</i>	<i>Enterococcus xiangfangensis</i>	

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS

Oskar Nilsson. Infection Ecology and Epidemiology. 2012 2:16959; Guzman Prieto MA, et al; Front. Microbiol. 7:788.doi: 10.3389/fmicb.2016.00788



Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE

Louis B. Rice

Louis Stokes Cleveland VA Medical Center and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Clinical Infectious Diseases 2009;48:1–12

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² John S. Bradley,^{3,4} John E. Edwards, Jr,^{5,6,7} David Gilbert,⁸ Louis B. Rice,^{9,10} Michael Scheld,¹¹ Brad Spellberg,^{5,6,7} and John Bartlett¹²

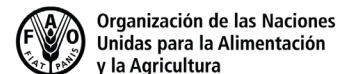
No ESKAPE

Causan infecciones graves potencialmente mortales

Tratamiento muy difícil o imposible

Enterococcus faecium (VRE)
Staphylococcus aureus (MRSA)
Klebsiella pneumoniae (BLEE)
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacter spp

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS

Prioridad 1: CRÍTICA

- *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos
- *Enterobacterales resistentes a carbapenémicos*

Prioridad 2: ELEVADA


- *Enterococcus faecium resistente a Vancomicina*
- *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina y con sensibilidad disminuida a la vancomicina
- *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina
- *Campylobacter spp* resistente a fluoroquinolonas
- *Salmonella spp* resistente a fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas

Prioridad 3: MEDIA

- *Streptococcus pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a la penicilina
- *Shigella spp* resistente a fluoroquinolonas

Distribución de especies de enterococos en muestras clínicas de humanos (excluidos heces e hisopados de vigilancia)

Red WHONET Argentina 2018 - 2021 (n: 16445)

<i>E. faecalis</i>	11725	71,3%		97%
<i>E. faecium</i>	4175	25,4%		
<i>E. avium</i>	197			
<i>E. gallinarum</i>	87			
<i>E. raffinosus</i>	87			
<i>E. hirae</i>	75			
<i>E. casseliflavus</i>	54			
<i>E. durans</i>	42			
<i>E. cecorum</i>	1			
<i>E. mundtii</i>	1			
<i>E. solitarius</i>	1			

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

IMPORTANCIA CLINICA \Rightarrow RESISTENCIA

RESISTENCIA NATURAL

- Limita la elección de antibióticos para el tratamiento y obliga a usar terapia combinada en infecciones severas

RESISTENCIA ADQUIRIDA

- Capacidad de adquirir resistencia a prácticamente todos los antimicrobianos de uso clínico
 - Por transferencia horizontal de MGE
 - Selección luego de la exposición a los antibióticos

TOLERANCIA

- Tolerantes a la actividad bactericida de los agentes que actúan sobre la pared celular (β -lactámicos y VAN)
 - Concentraciones clínicamente alcanzables de ATB pueden inhibir el crecimiento de las bacterias, pero para matarlas se necesitan concentraciones muy por encima de la CIM.

RESISTENCIA NATURAL o INTRINSECA

Resistencias propias de género

- **β-LACTAMICOS** Cefalosporinas, oxacilina. Baja afinidad de las PBPs
- **AMINOGLUCOSIDOS (BNR)** Ingreso deficiente del antibiótico, no puede alcanzar su sitio blanco
- **TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL**
- **CLINDAMICINA**

RESISTENCIA NATURAL o INTRINSECA

Resistencias propias de especie

- **β-LACTAMICOS** R PEN >>> *E. faecium* y *E. raffinosus* que en *E. faecalis*
CIM PEN (μg/ml) 4-32 *E. faecium* vs. 1-8 *E. faecalis*
- **AMINOGLUCOSIDOS** *E. faecium aac(6')-II*. Alto nivel de R a TOB, KAN y AKN
- **VANCOMICINA (BNR)** *E. gallinarum (vanC1)*. *E. casseliflavus/flavescens (vanC2/3)*
- **ESTREPTOGRAMINAS** *E. faecalis (gen Isa) R Quinupristin/Dalfopristin*

RESISTENCIA ADQUIRIDA

Por mutación de genes intrínsecos o por transmisión horizontal de genes de R (MGE)

- β -lactámicos
- Glucopéptidos
- Aminoglucósidos
- Macrólidos
- Estreptograminas
- Quinolonas
- Tetraciclinas
- Glicilciclinas
- Oxazolidinonas
- Lipopéptidos

Hollenbeck & Rice, Virulence. 2012;3(5):421-569

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Resistencia a β -lactámicos

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Resistencia a β -lactámicos

RESISTENCIA ADQUIRIDA

- **Alteración / hiperproducción de las PBP**s
- Producción de β -lactamasas

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Alteración / hiperproducción de PBPs

Alto nivel de resistencia a ampicilina

- Empezó a observarse a partir de la 1970 - 80
- *E. faecium* > *E. raffinosus* >>>> *E. faecalis*
- En *E. faecium* aumentó a lo largo del tiempo, actualmente 90% de los aislados (87,7% Argentina, 2021)
- El alto nivel de R a ampicilina en *E. faecium* se explicó originalmente por hiperproducción de PBP5, y/o polimorfismos en la PBP5
- Adquisición secuencial de mutaciones en sitios específicos de la PBP5 resistencia progresiva a la ampicilina desde la década de 1980 (Reemplazos aminoacídicos en 21 posiciones específicas de la proteína)

Hiperproducción PBP5 CIMs AMP 16-128 µg/ml

Mutaciones en PBP5 CIM AMP >128 µg/ml

La mayoría de *E. faecium* hospitalarios

Arias C y col. Nat Rev Microbiol. 2012;10:266 Gagetti P y col. Rev Arg Microbiol, 2019;51(2):179-83

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Producción de β -lactamasas

Muy poco frecuente. Incidencia mundial < 1%

- **1981 Texas** *E. faecalis* productores de β -lactamasa
Varios brotes en hospitales de US
- **1992 Libano y Argentina**
6 cepas de un mismo clon distinto al de US
- **1992 Richmond** *E. faecium* productor de β -lactamasa
- **2010 Módena** 8 cepas *E. faecium* de distintos clones
- **2014 Argentina** 5 cepas *E. faecalis* productores de β -lactamasa (ST9)

Murray BE *et al.* J Clin Invest 1983 72:1168-71; Murray BE *et al.* 1991 JID 163:780-85; Murray BE *et al.* 1992 AAC 36:230-32; Murray BE 1992 AAC 36:2355-2359; Sarti M *et al.* JCM 2012 50:169-72; Schell CM Pathogens 2020.

Producción de β -lactamasas

Resistencia plasmídica

- Idéntica a β -lactamasa de estafilococos
- Se expresa constitutivamente en mucho más bajo nivel que en estafilococos, lo que resulta en un marcado efecto inóculo
- No es detectada por métodos de rutina
- Asociada a R a GEN de alto nivel
- Inhibible por inhibidores de β -lactamasa Sulbactam y Ac. clavulánico

Disco AMP y AMS

$\Delta > 4\text{mm}$

Nitrocefin

Murray BE *et al.* J Clin Invest 1983 72:1168-71; Murray BE *et al.* 1991 JID 163:780-85; Murray BE *et al.* 1992 AAC 36:230-32; Murray BE 1992 AAC 36:2355-2359; Coudron P *et al.* AAC 1992 36:1125-26; Miller WR, *et al.* Expert Rev Anti Infect Ther. 2014; 12:1221-36

Perfiles de Resistencia a β -LACTAMICOS

AMP, PEN, PIP

+ Inhibidor β -lactamasa

E. faecalis WILD-TYPE



E. faecalis β -LACTAMASA +



E. faecium WILD-TYPE



E. faecium PBP ALTERADAS



TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Resistencia a aminoglucósidos

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Alto nivel de resistencia a aminoglucósidos

RESISTENCIA ADQUIRIDA

Alteración del sitio blanco

Inactivación enzimática

Acetilinasas, nucleotidasas ó fosforilasas

Enzimas plasmídicas o constitutivas, que modifican los aminoglucósidos y confieren alto nivel de resistencia STR >2000 ug/ml y GEN >500 ug/ml

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Alto nivel de resistencia a aminoglucósidos

Aac (6')-Ie - Aph (2'')-Ia

Menos frecuentes: Aph(2'')-Ic, Aph(2'')-Id, Aph(2'')-Ib

R GEN, AKN, KAN S STR

Ant (3'')-Ia y Ant (6')-Ia

Mutaciones subunidad 30S ribosomal

R STR

S GEN, AKN, KAN

Aph (3')-IIIa

R KAN, AKN

S GEN, STR

Ant(4'')-Ia

R TOB, AKN, NEO, KAN

S GEN, STR

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



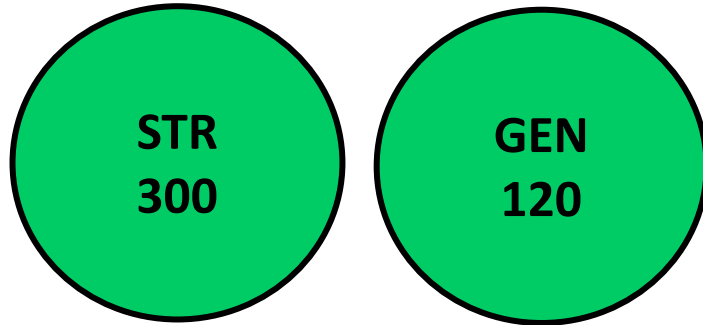
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Detección de Alto Nivel de Resistencia a AMINOGLUCOSIDOS

DISCOS de ALTA CARGA



Control de calidad *E. faecalis* ATCC® 29212

Halo ≥ 10 mm
Halo 6 mm
Halo 7-9 mm

BNR
ANR
Indeterminado. Confirmar por CIM

Alto nivel de resistencia predice falta de sinergia

Si no hay alto nivel de resistencia predice **sinergia**

CIMs PEN o AMP 16-32 $\mu\text{g/ml}$ si se usan altas dosis de PEN o AMP

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Resistencia a gluco péptidos

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



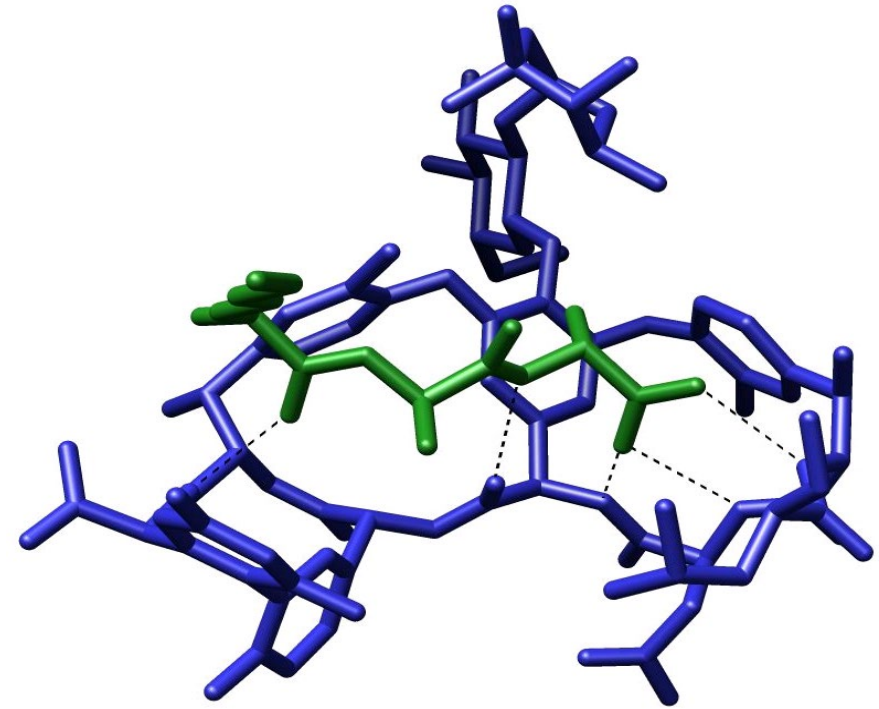
1954

MUESTRA SUELO BORNEO

Streptomyces orientalis

“MISSISSIPPI MUD”

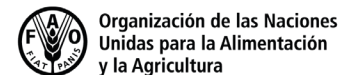
VANCOMICINA



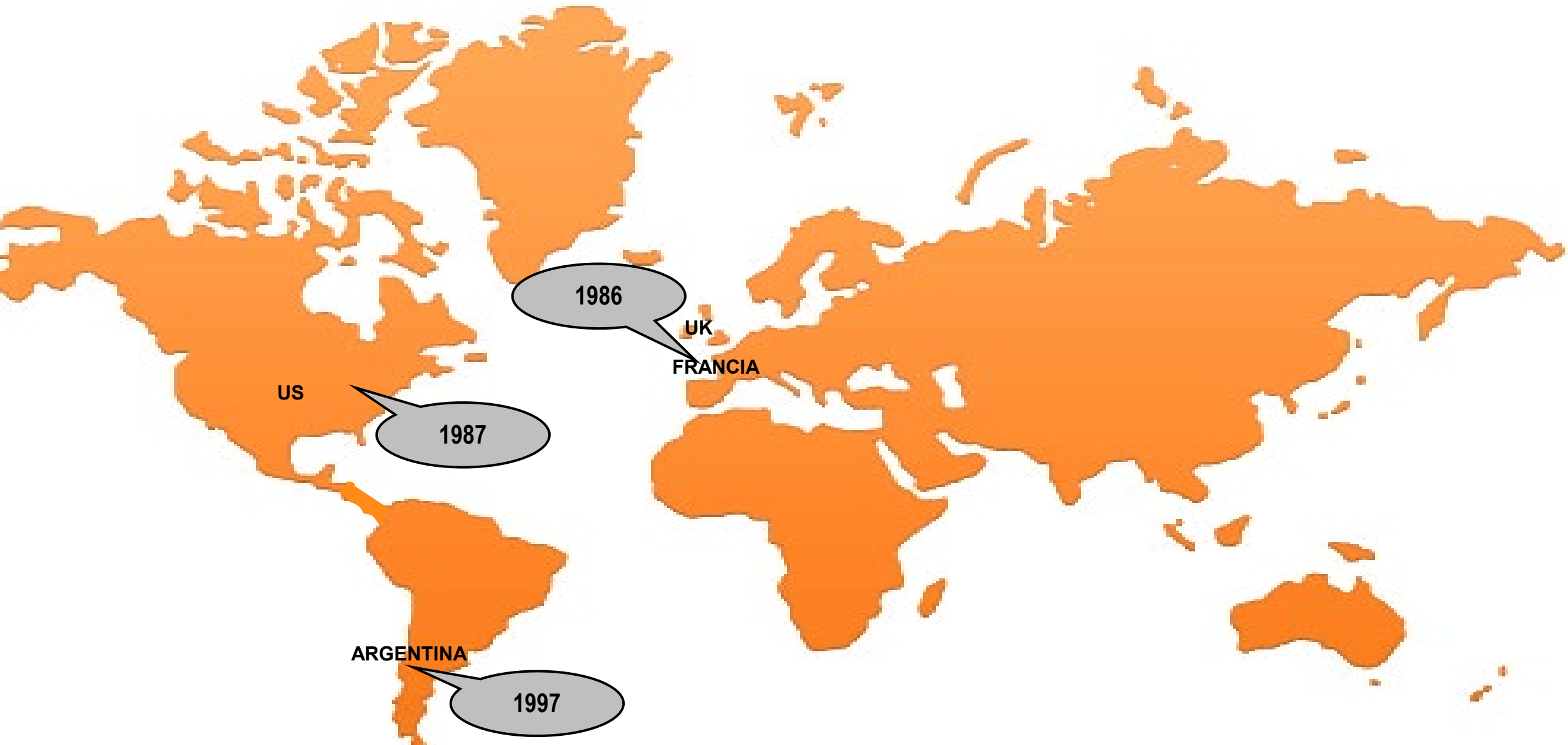
1984

TEICOPLANINA

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS

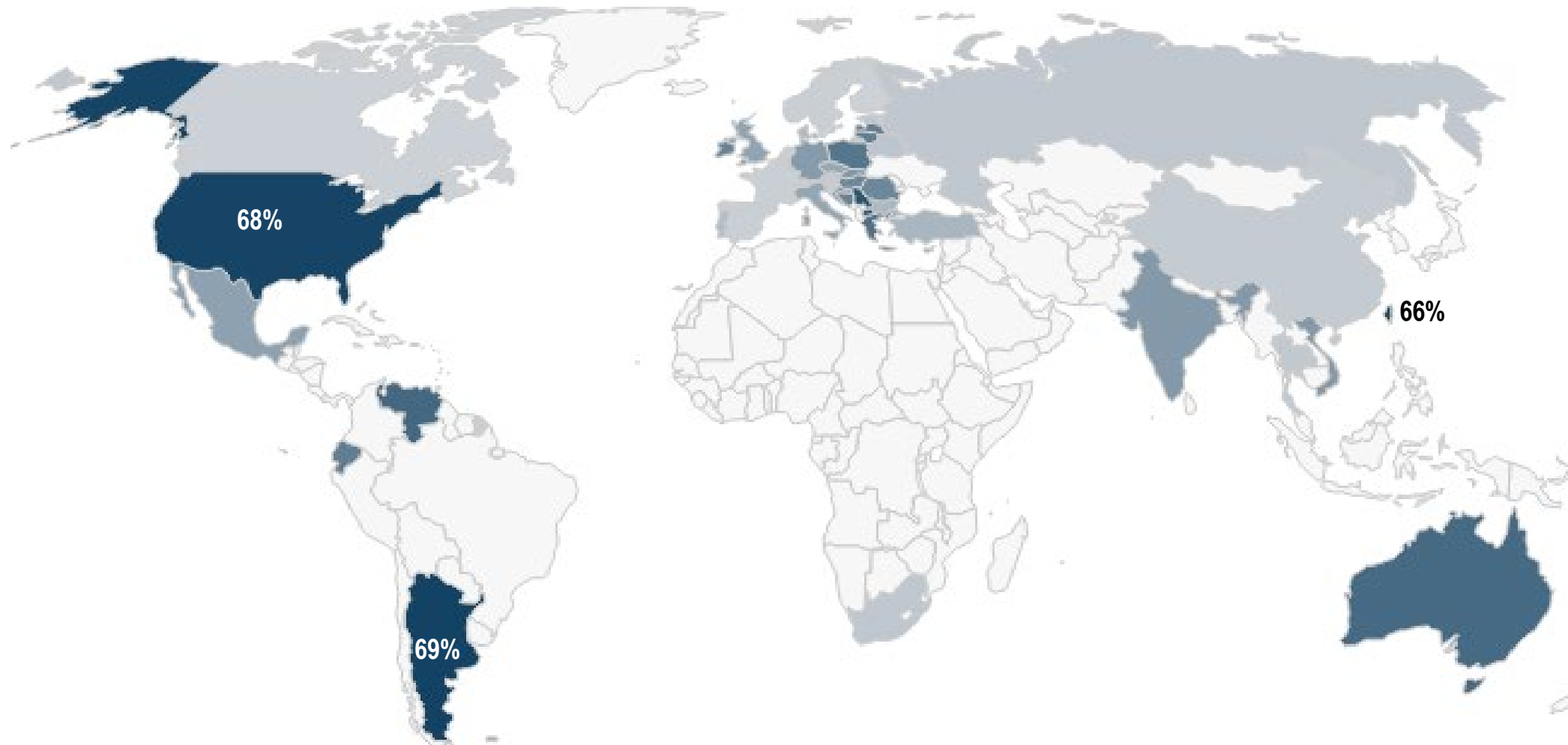


VRE



Resistance of *Enterococcus faecium* to Vancomycin

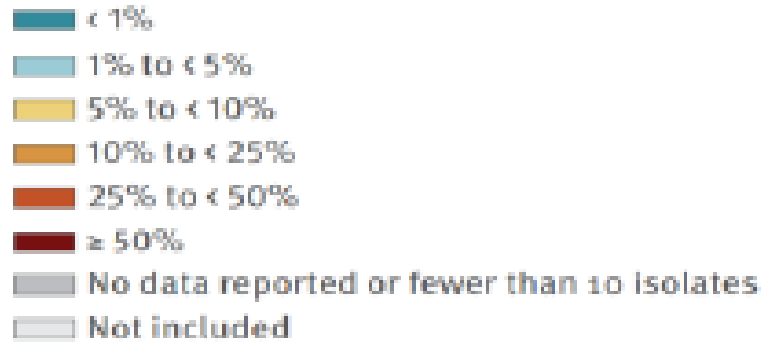
% Resistant
(invasive isolates)



TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS

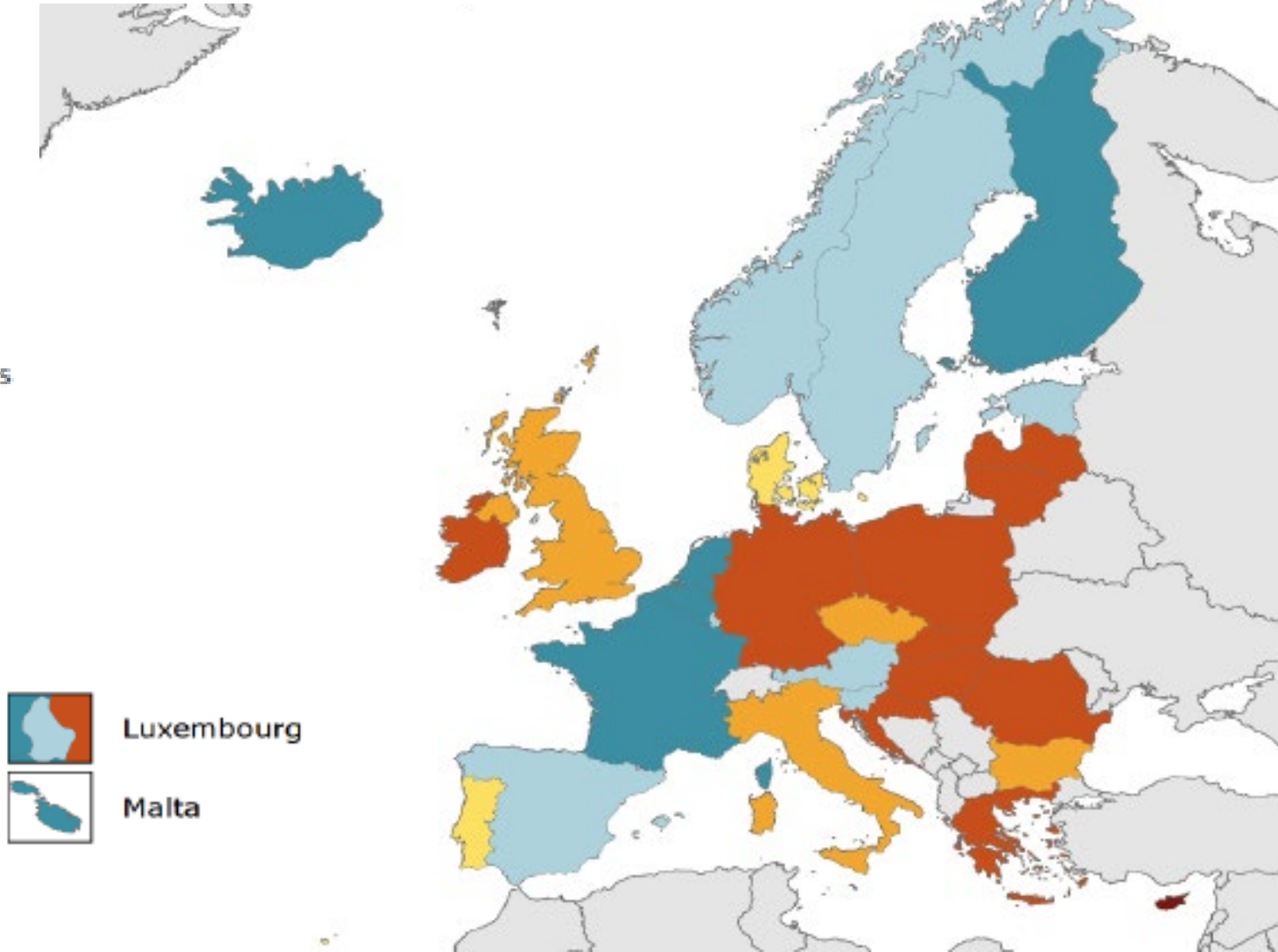
E. faecium: percentage of invasive isolates resistant to vancomycin

30 countries, WHO European Region, 2019

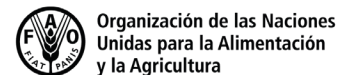


Entre 0% y 50%,

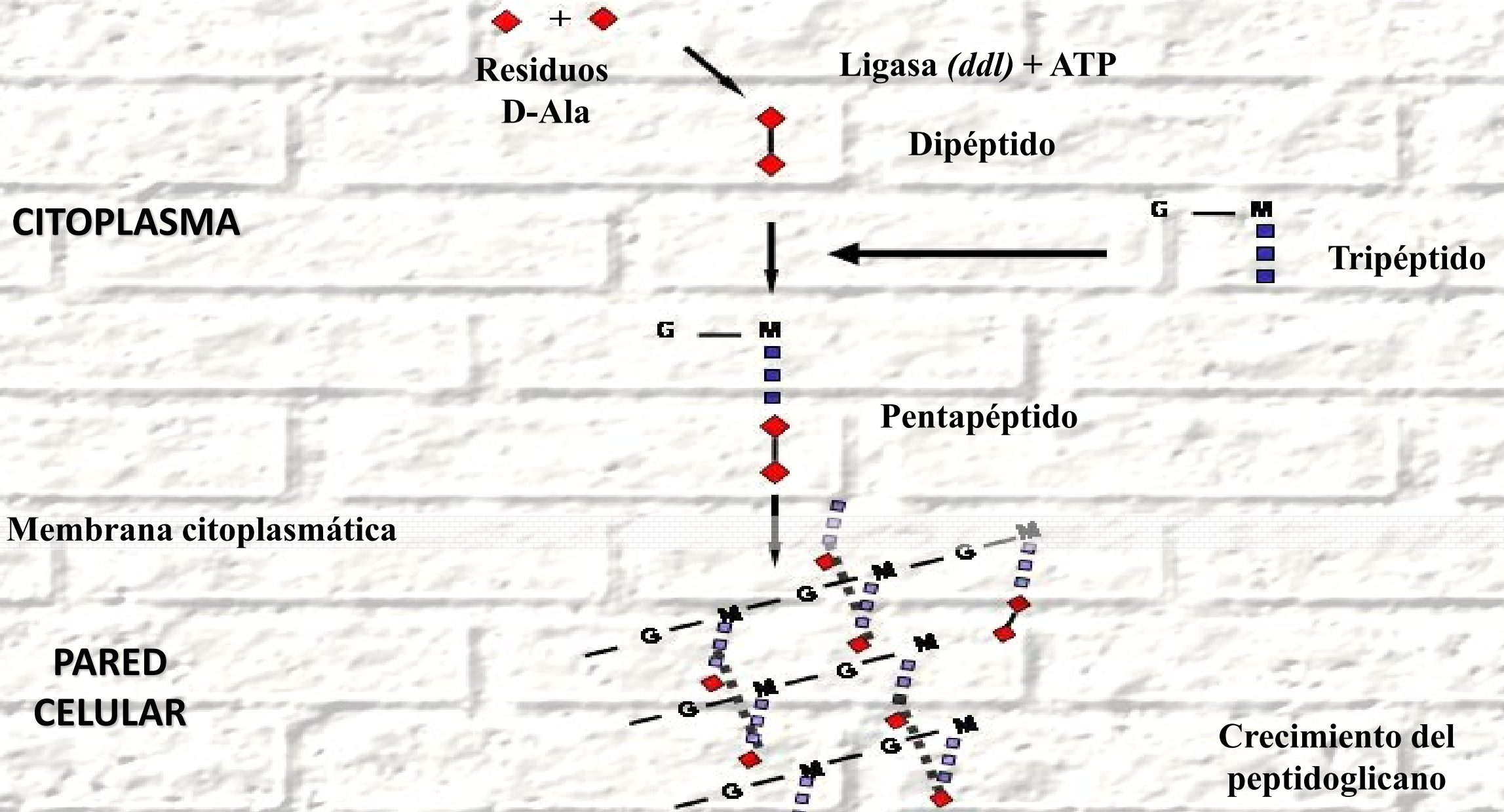
Promedio: 18.3% (2019)
10.5% (2015)
5.6% (2010)



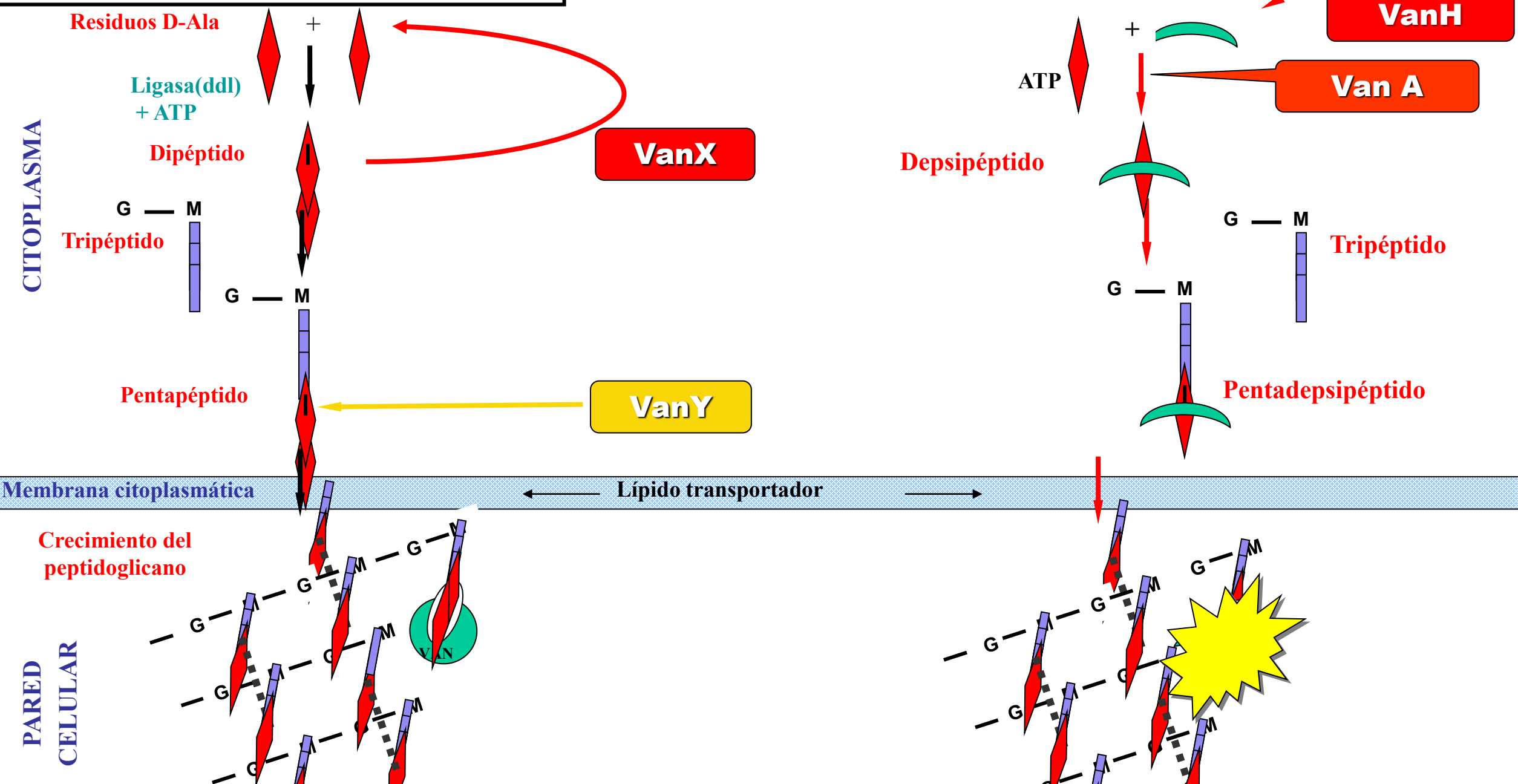
TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



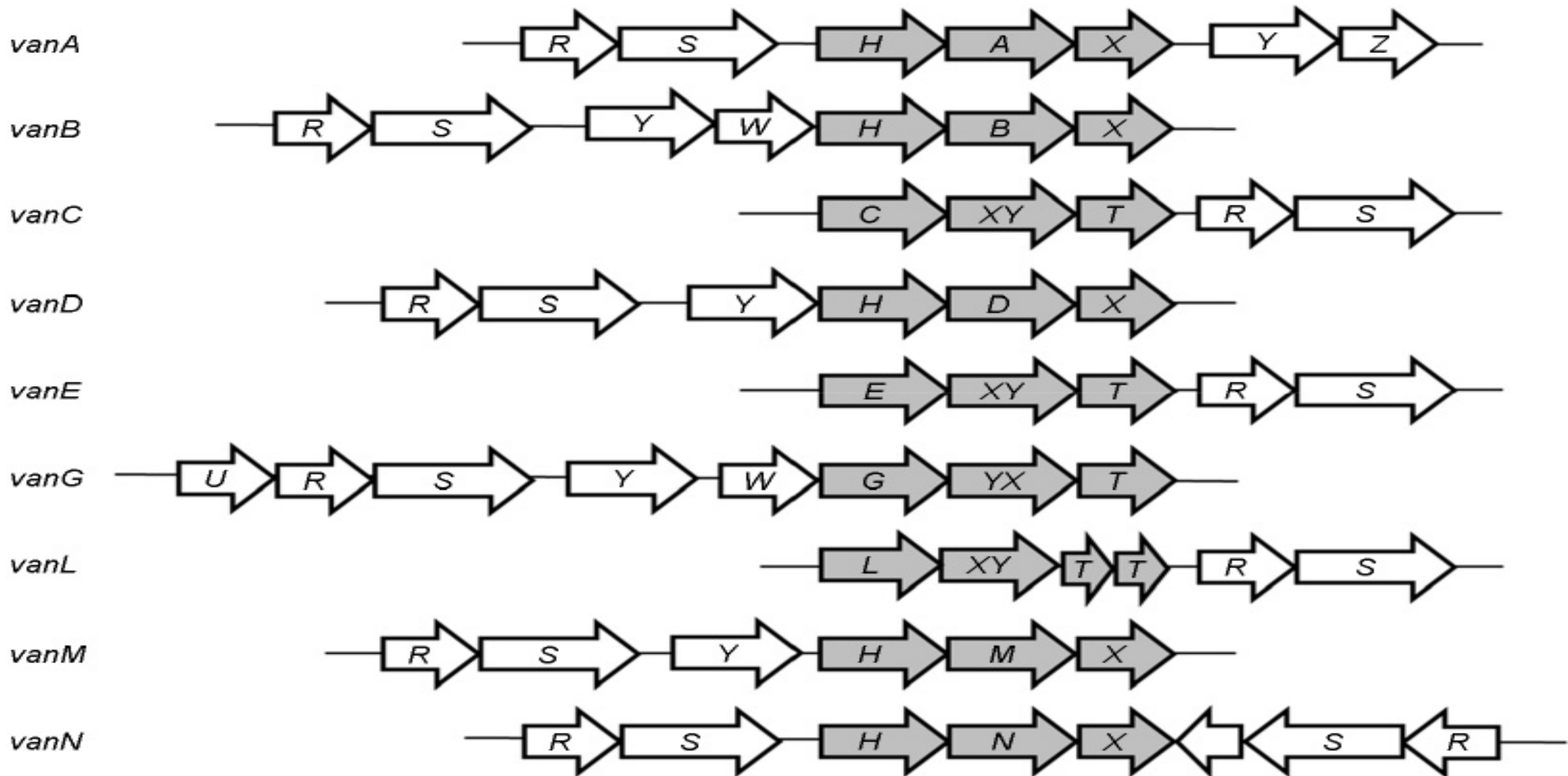
MECANISMO DE ACCION DE LOS GLUCOPEPTIDOS



MECANISMO DE RESISTENCIA



VRE - CLUSTER DE GENES



EL ALFABETO VAN

VanA

VanB

VanC

VanD

VanE

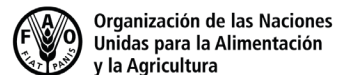
VanG

VanL

VanM

VanN

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Resistencia adquirida

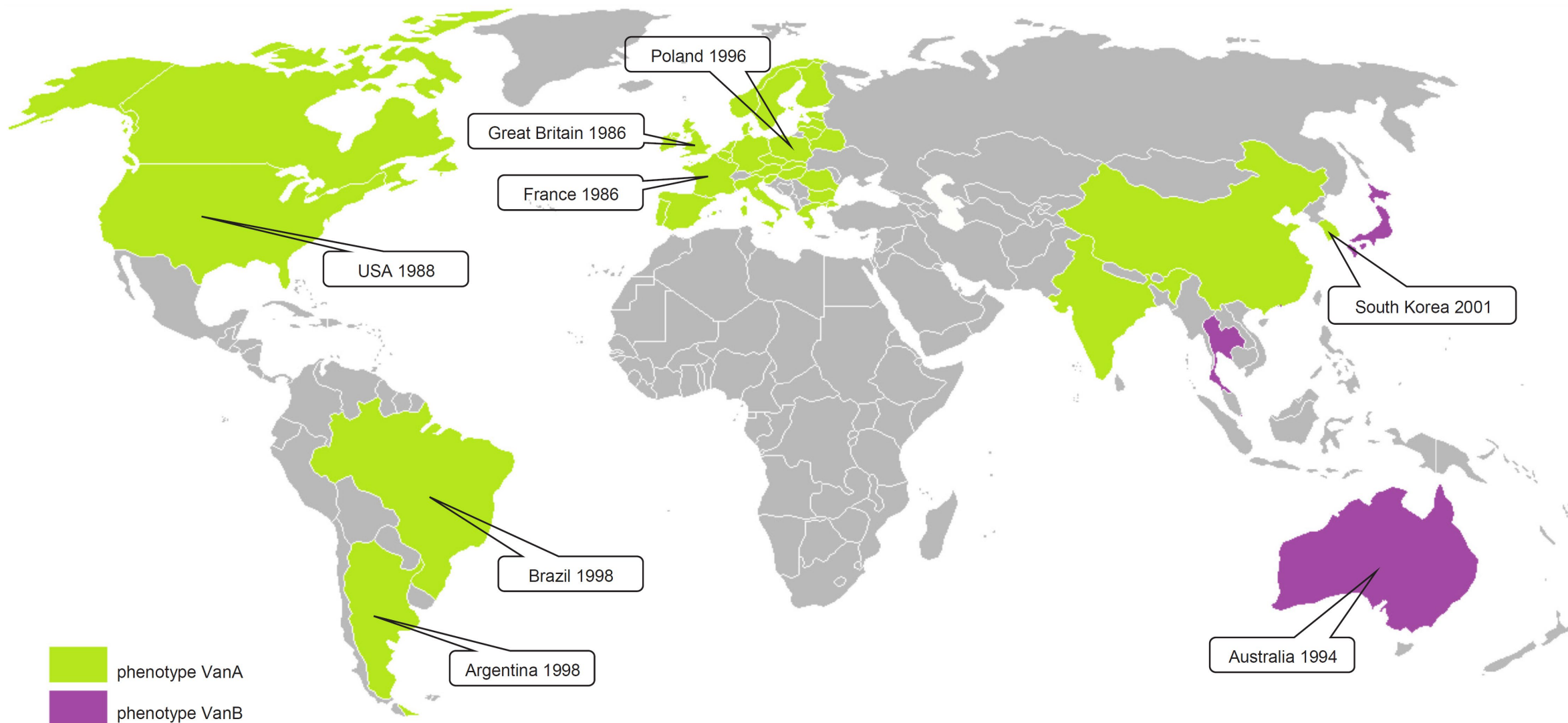
Intrínseca

Nivel de Resistencia

	Alta			Variable	Moderada	Baja			Baja	
	VanA	VanM	VanB		VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	VanC
Vancomicina	R	R	r - R		R	r	r	r	r	r
Teicoplanina	R	R	S		r - R	S	S	S	S	S
Transferibilidad	+	+	+			+		+		
Expresión	I	I	I		C/I	I	I	I	C	C/I
Localización	PI/Cr	PI/Cr	Cr/PI		Cr/PI	Cr	Cr	Cr	Cr/PI	Cr
Precursor			Dala/Dlac					Dala/Dser		

R alto nivel de resistencia CIM > 16 ug/ml; **r** bajo nivel de resistencia CIM 8 - 16 ug/ml; **S** sensible

VRE



FENOTIPIICOS

DIFUSION

DILUCION

E-TEST

AGAR SCREENING

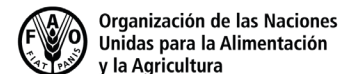
AUTOMATIZADOS

METODOS DE DETECCION

MOLECULARES

PCR y/o HIBRIDACION

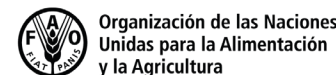
TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm			Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL			Comments	
			S	I	R	S	SDD	I		R
GLYCOPEPTIDES										
B	Vancomycin	30 µg	≥ 17	15-16	≤ 14	≤ 4	-	8-16	≥ 32	(10) When testing vancomycin against enterococci, plates should be held a full 24 hours for accurate detection of resistance. Zones should be examined using transmitted light; the presence of a haze or any growth within the zone of inhibition indicates resistance. Organisms with intermediate zones should be tested by an MIC method as described in M07. ³ For isolates for which the vancomycin MICs are 8-16 µg/mL, perform biochemical tests for identification as listed under the "Vancomycin MIC ≥ 8 µg/mL" test found in Table 3H. See general comment (4) and comment (8).
LIPOGLYCOPEPTIDES										
C	Dalbavancin	-	-	-	-	≤ 0.25	-	-	-	(11) For reporting against vancomycin-susceptible <i>E. faecalis</i> . See comment (11).
C	Oritavancin	-	-	-	-	≤ 0.12	-	-	-	See comment (11).
C	Telavancin	-	-	-	-	≤ 0.25	-	-	-	See comment (11).
Inv.	Teicoplanin	30 µg	≥ 14	11-13	≤ 10	≤ 8	-	16	≥ 32	
LIPOPEPTIDES										
B	Daptomycin <i>E. faecium</i> only	-	-	-	-	-	≤ 4	-	≥ 8	(12) Daptomycin should not be reported for isolates from the respiratory tract. (13) The breakpoint for SDD is based on a dosage regimen of 8-12 mg/kg administered every 24 h and is intended for serious infections due to <i>E. faecium</i> . Consultation with an infectious diseases specialist is recommended.
B	Daptomycin <i>Enterococcus</i> spp. other than <i>E. faecium</i>	-	-	-	-	≤ 2	-	4	≥ 8	(14) The breakpoint for susceptible is based on a dosage regimen of 6 mg/kg administered every 24 h. See comment (12).

24 HORAS COMPLETAS DE INCUBACIÓN
VER PRESENCIA DE PÁTINA O COLONIAS DENTRO DEL HALO

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Resistencia a linezolid

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



LINEZOLID (Oxazolidinona)

Inhibe la síntesis de proteínas

Se une a la subunidad 50S ribosomal e inhibe la elongación de la cadena polipeptídica

Bacteriostático

Activo contra *E. faecium* y *E. faecalis*

Se usa para tratar neumonía hospitalaria y adquirida en la comunidad, infección complicada de piel y partes blandas, incluidas las causadas por VRE

Sugerida para tratar IE por enterococos MDR, pero hay muy poca evidencia

Efectos adversos en tratamientos prolongados

Usar cuando no hay otras opciones o combinado con otras drogas

RESISTENCIA AL LINEZOLID

Baja incidencia mundial (<1%)

Alteración en los sitios de unión

- Mutación en el 23S rRNA (G2576T) y proteínas ribosomales L3 y L4

Resistencia transferible

- **Gen *cfr*** metiltransferasa que modifica el residuo de adenina 2503 en el dominio V del 23S rRNA y confiere R a fenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas, y estreptogramina A. Fenotipo PhLOPS_A. Variantes *cfr(B)*, *cfr(D)*.
- **Gen *optrA*** proteína transportadora tipo ATP-binding cassette (ABC-F) que confiere resistencia a oxazolidinonas y fenicoles por protección ribosomal.
- **Gen *poxtA*** proteína transportadora tipo ABC-F, que confiere resistencia a oxazolidinonas, fenicoles y tetraciclina

Estos genes están localizados en plásmidos que tienen otros genes de R.

Otros ATBs ejercen presión selectiva en la diseminación de estos plásmidos

Jones *et al.* 2008; Chenet *et al.* 2013; Diaz *et al.* 2012; Wang *et al.* 2015; Torres C *et al* Microbiol Spectrum 2018; 6(4):ARBA-0032

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

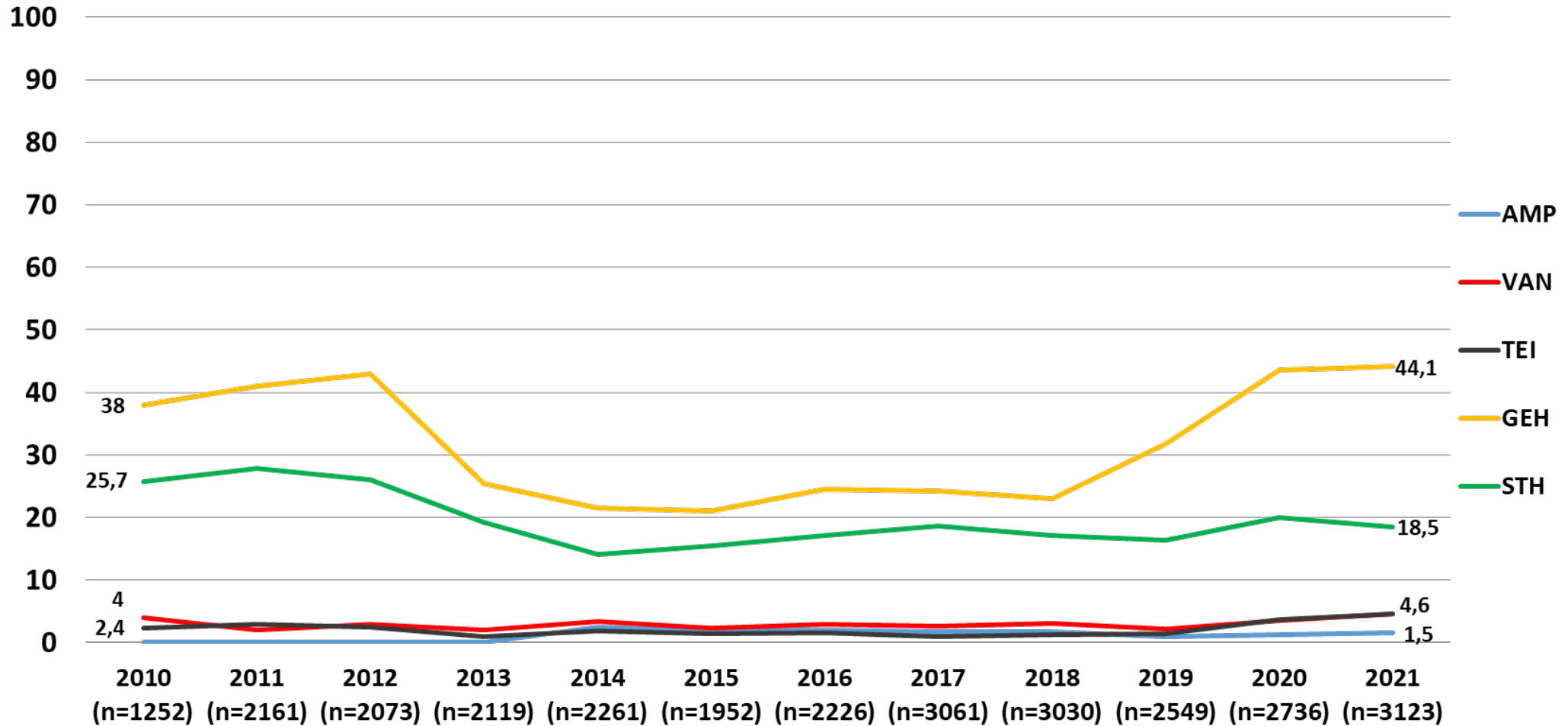
Vigilancia de la Resistencia

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS

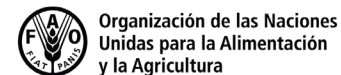


Enterococcus faecalis
Infecciones de origen hospitalario (n: 28543)
Red WHONET Argentina 2010-2021

R Van 4,6%

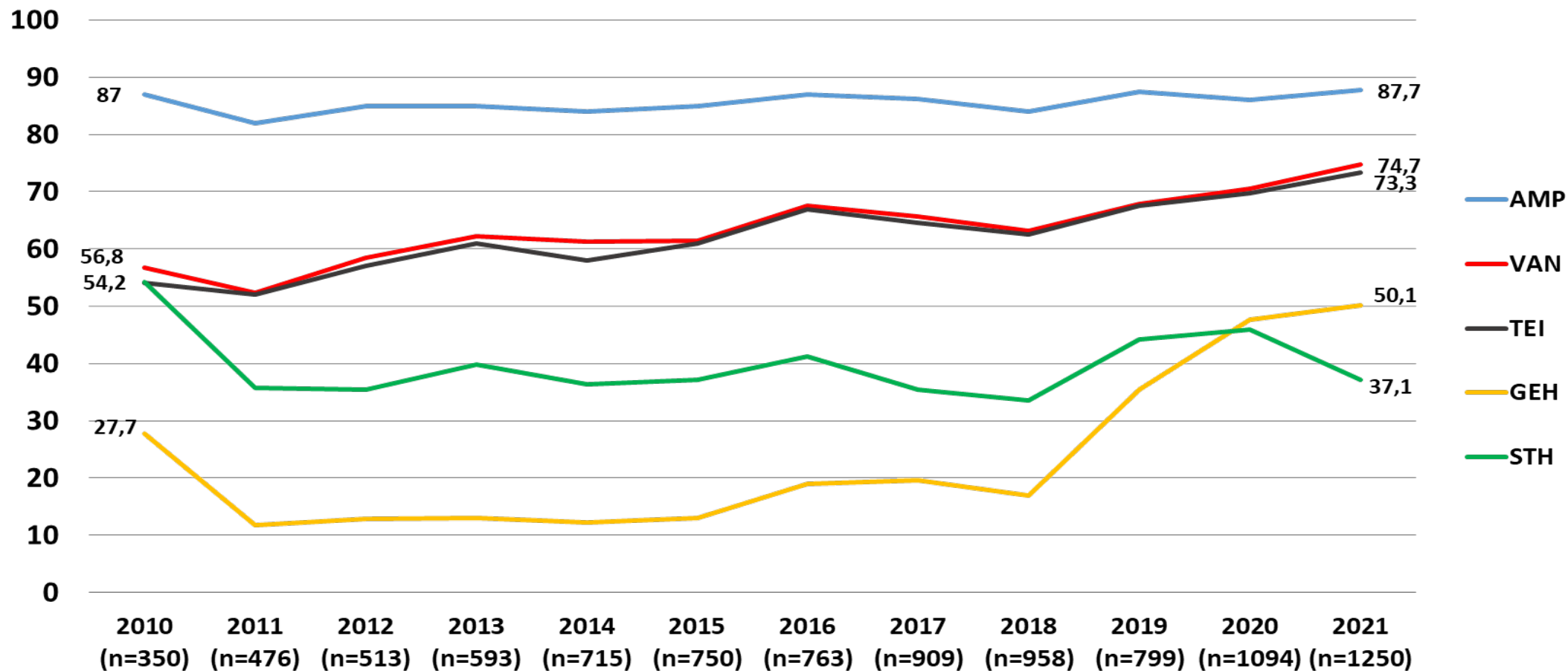


TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Enterococcus faecium
Infecciones de origen hospitalario (n: 9170)
Red WHONET Argentina 2010-2021

R Van 74,7%



TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura



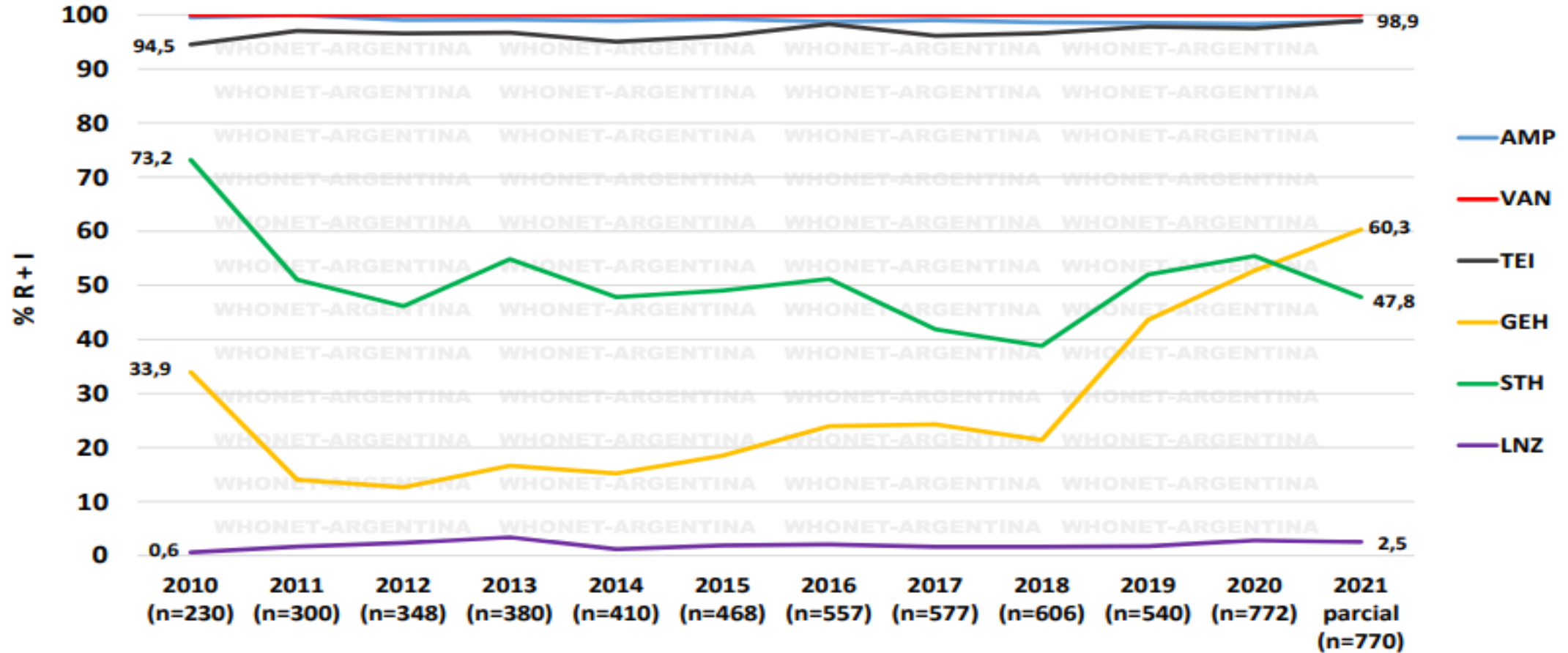
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Enterococcus faecium Vancomicina Resistente

n= 5.958



Servicio Antimicrobianos - Laboratorio Nacional y Regional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos
INEI ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS

Epidemiología molecular

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS





EPIDEMIOLOGIA DE VRE

AMERICA

Origen hospitalario

Uso de VAN, cefalos 3ra.,
antianaerobios

VRE: Efm 87%
Efa 14%

EUROPA

Origen en la comunidad

Uso de avoparcina (hasta 1997)
en animales de granja

VRE: Efm 74%
Efa 26%

2002 MLST *E. faecium*

La mayoría de INFECCIONES CLINICAS y BROTES HOSPITALARIOS

COMPLEJO CLONAL 17 (CC17)

Resistencia a AMP y CIP

Posible ISLA DE PATOGENICIDAD
gen *esp* (ESP proteína de superficie)
Otros factores de virulencia

DISTRIBUIDO EN TODO EL MUNDO

Willems. Lancet 2001. 357:853-855
Shankar. Nature 2002. 417:746-750
Leavis. J. Bacteriol. 2004. 186: 672-682

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



***Efm* ST17 (precursor del CC17)**

Proceso de adaptación en varios pasos



**Adquirió genes de R AMP y genes de virulencia
Eventos de transferencia horizontal y recombinación**

Genes de R CIP

Incremento en frecuencia

**Facilitando sus posibilidades adaptativas
y diversificación genética**



COMPLEJO CLONAL 17 (CC17)

CAPITALISMO GENETICO: El rico tiende a ser cada vez más rico

Identification of high-risk enterococcal clonal complexes (Leavis, Bonten and Willems)

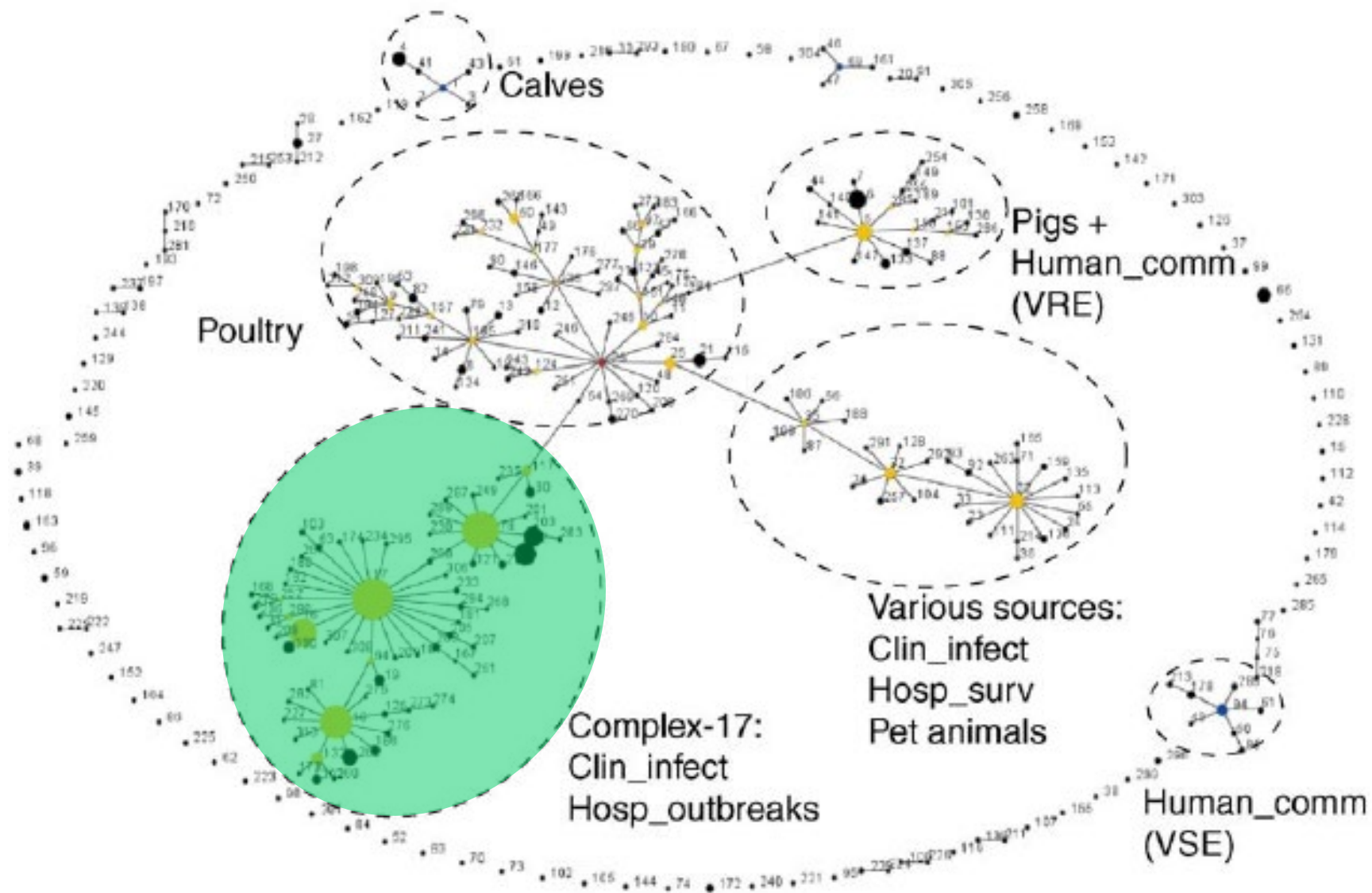


Diagrama de eBURST de 855 *E. faecium*

Los N° corresponden a los ST (sequence types), las líneas conectan SLV (single locus variants): STs que difieren en un solo alelo

COMPLEJO CLONAL 17 (CC17): aislados de infecciones clínicas y brotes hospitalarios

La población de Efm está dominada por dos grupos filogenéticos o clados

Clado A

“clado hospitalario”
> aislados AMP R

Clado B

“asociado a la comunidad”
individuos sanos, no hospitalizados

A1

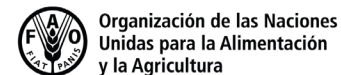
- Enriquecido en elementos genéticos móviles, genes de virulencia y R ATB.
- Más capacidad para colonizar y persistir en huéspedes humanos

A2

animales de granja

Galloway-Peña, *et al.* JID 2009 200:1566-73; W van Schaik, *et al.* CMI 2010 16:527-32; Werner G, *et al.* BMC Inf Dis 2011 11:80; Galloway-Peña, *et al.* 2012 Plos ONE 7:e30187.; Lebreton *et al.* 2013 mBio 4:e00534-13; Palmer KL, *et al.* 2012 mBio 3:1 e00318-11; Mikalsen T, *et al.* BMC Genomics 2015.16:282.

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Clado B comensales humanos

Hace 3000 años
Urbanización de los seres humanos
Domesticación de los animales

Clado A o “clado hospitalario”

A1 aislados clínicos

Hace 75 años
Introducción de los antibióticos en
medicina y agricultura

A2 animales de granja

2776 ya (+/- 818 y)

- Infection
- Hospital fecal
- Human commensal fecal
- Animal
- Household pet (canine)
- Other

- Clade A1
- Clade A2
- Clade B
- Hybrid A1/B
- Bootstrap >85
- Bootstrap >70
- Bootstrap >55
- Bootstrap <55

- 1 Infection
- 10 Infections

Infectivity

74 ya (+/- 30 y)












B

A1

A2

SNP-based tree based on the concatenated alignments of DNA sequences of 1,344 single-copy core genes in 73 *E. faecium* genomes.

Apparent nosocomial adaptation of *Enterococcus faecalis* predates the modern hospital era

Anna K. Pöntinen ¹✉, Janetta Top², Sergio Arredondo-Alonso^{1,2}, Gerry Tonkin-Hill³, Ana R. Freitas ⁴,
Carla Novais⁴, Rebecca A. Gladstone¹, Maiju Pesonen ⁵, Rodrigo Meneses ², Henri Pesonen¹,
John A. Lees ⁶, Dorota Jamrozy ³, Stephen D. Bentley ³, Val F. Lanza⁷, Carmen Torres ⁸, Luisa Peixe⁴,
Teresa M. Coque^{9,10}, Julian Parkhill ^{11,12}, Anita C. Schürch ^{2,14}, Rob J. L. Willems^{2,14} &
Jukka Corander ^{1,3,13,14}✉

2027 *E. faecalis*

aislados entre 1936 (era pre-antibiótica) y 2018,

Aves silvestres, mamíferos, humanos sanos y pacientes hospitalizados

WGS

335 long reads

Evaluar cambios del genoma que le permiten adaptarse a distintos nichos ecológicos y la ganancia y pérdida de plásmidos en la población

Pöntinen AK, et al. Nature Commun 2021

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura

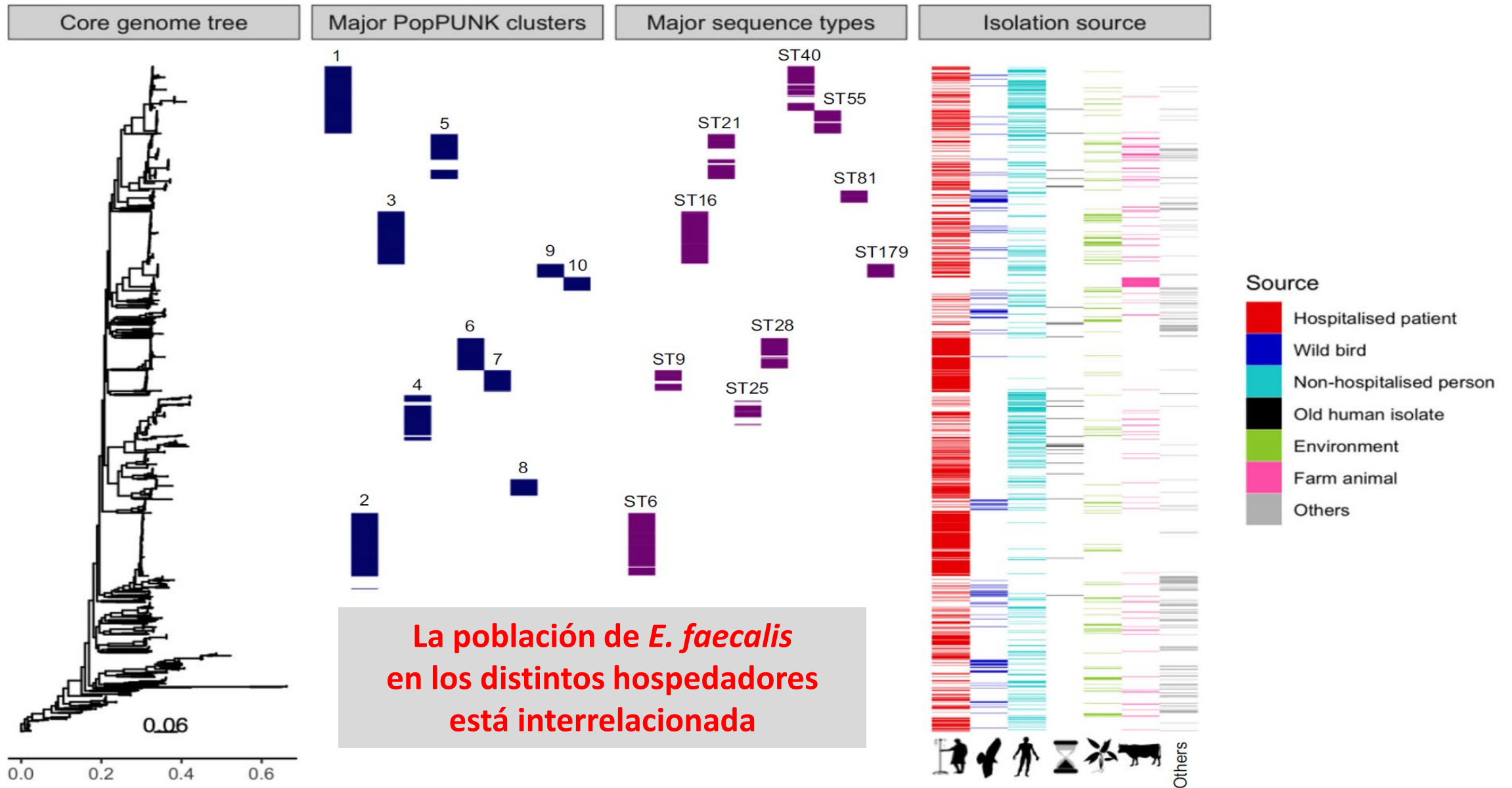


ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

E. faecalis: Diversidad de linajes para cada una de las fuentes



Estructura Poblacional de ENTEROCOCOS

***E. faecium* muestra un linaje fuertemente asociado a infección hospitalaria**

Subpoblaciones específicas del huésped

Mayor tamaño del genoma en aislados hospitalarios

E. faecium es ecológicamente especialista

Los aislados hospitalarios de *E. faecalis* no se asocian a un determinado linaje

Agrupamiento pangénomico

Dispersión de genotipos individuales de distintos orígenes y sitios de muestreo

Tamaños de genoma estables en distintas fuentes y años de aislamiento

E. faecalis es ecológicamente generalista

MUCHAS GRACIAS!!!

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS

