

EMERGENCIA DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *HAEMOPHILUS* SPP. CON SENSIBILIDAD REDUCIDA A FLUORQUINOLONAS

CORSO A , FACCONI D , GUERRIERO L , PRUSCINO L ,
VAZQUEZ M, ANDRES P, ERRECALDE L ,
PROCOPIO A, TOKUMOTO M, KAUFMAN S , GALAS M

- Servicio Antimicrobianos, INEI-ANLIS "Dr Carlos G. Malbrán"
- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"
- Fundación Favaloro
- Hospital "Dr. A. J. Fernandez"

Haemophilus influenzae

RESISTENCIA HISTORICAS

- β -LACTAMICOS: β -lasas
- CLORANFENICOL
- TETRACICLINA
- TRIMETOPRIMA -SULFAMETOXAZOL

RESISTENCIAS EMERGENTES

- β -LACTAMICOS: BLNAR,
 β -lasa (+) AMOX/CLAV R
- SENSIBILIDAD REDUCIDA A FLUORQUINOLONAS
- RESISTENCIA A AZITROMICINA

SENSIBILIDAD REDUCIDA A FLUORQUINOLONAS

EMERGENTE

Break-point CIM CIP CLSI: $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ S

CIP $\leq 0.03/0.06 \mu\text{g/ml}$
NAL $\leq 2 \mu\text{g/ml}$



ninguna
mutación

CIP $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$
NAL $\geq 4 \mu\text{g/ml}$



- 1) CIM CIP $0.12- 1 \mu\text{g/ml}$:
1 o 2 mutac. en *gyr A*
- 2) CIM CIP $\geq 2 \mu\text{g/ml}$:
1 o 2 mutac. en *gyr A* + *parC*

SENSIBILIDAD REDUCIDA A FLUORQUINOLONAS

CIP \geq 0.12 $\mu\text{g/ml}$
NAL \geq 4 $\mu\text{g/ml}$



1) PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA O
INFECCION RESPIRATORIA CRONICA

2) CEPAS CIM CIP 2-32 $\mu\text{g/ml}$
RESISTENCIA CRUZADA CON EL RESTO DE
LAS FLUORQUINOLONAS

Detección

Zona de inhibición (mm)

NAL

CIP

M5434

Haemophilus parainfluenzae

Muestra: orina
Htal. Gutierrez
2003

6

27

M5745

Haemophilus influenzae

Muestra: esputo
Fundación Favaloro
2004

6

13

M5775

Haemophilus influenzae

Muestra: BAL
Htal. Fernandez
2004

10

24

OBJETIVO

caracterizar los mecanismos genéticos de resistencia de los primeros aislamientos clínicos de Hpa y Hin con SRF detectados en la Argentina.

Resultados

CIM y Difusión

	<i>H. parainfluenzae</i>		<i>H. influenzae</i>			
	M5434 GUT		M5775 FER		M5745 FAV	
	$\mu\text{g/ml}$	mm	$\mu\text{g/ml}$	mm	$\mu\text{g/ml}$	mm
V	128	6	64	10	128	6
OR	0.5	27	0.5	24	4	13
DFL	0.25	27	0.12	29	0.5	19
GAT	0.5	24	2	20	8	9
MOX	1	21	0.5	25	2	14
	0.5	22	0.25	31	1	19
	2	ND	0.5	ND	2	ND

QRDR *gyrA*: *H. parainfluenzae*

70

80

WT

→ TCT GCC CGT GTG GTA GGT GAT GTA ATC GGT AAA TAT CAC CCT CAC

H. para

→ TCT GCC CGT GTG GTA GGT GAT GTA ATC GGT AAA TAT CAC CCG CAC

*** **

Ser Ala Arg Val Val Gly Asp Val Ile Gly Lys Tyr His Pro His

WT

→ GGT GAT TCT GCG GTG TAT GAC ACC ATT GTG CGT ATG GCA CAG CCG

H. para

→ GGT GAT TTT GCG GTG TAT GAC ACC ATT GTG CGT ATG GCA CAG CCG

*** **

Gly Asp Ser Ala Val Tyr Asp Thr Ile Val Arg Met Ala Gln Pro

84

90

Phe

WT

→ TTC TCA TTG CGC TAC ATG TTG GTA GAT GGG

H. para

→ TTC TCA TTG CGC TAC ATG TTG GTA GAT GGG

*** **

Phe Ser Leu Arg Tyr Met Leu Val Asp Gly

100

H. parainfluenzae

SER 84 → Phe

parC sin mutaciones !!!

QRDR *gyrA*: *H. influenzae*

Sensible
M5775
M5745

60

GAA	GGC	AAT	ACC	GCC	AAT	AAA	AAA	TAC	GTA	AAA	TCA	GCG	CGT	GTT
GAA	GGC	AAT	ACC	GCC	AAT	AAA	AAA	TAC	GTA	AAA	TCA	GCG	CGT	GTT
GAA	GGC	AAT	ACC	GCC	AAT	AAA	AAA	TAT	GTA	AAA	TCA	GCT	CGT	GTT
***	***	***	***	***	***	***	***	**	***	***	***	**	***	***
Glu	Gly	Asn	Thr	Ala	Asn	Lys	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Ala	Arg	Val

Sensible
M5775
M5745

80

GTG	GGT	GAT	GTA	ATC	GGT	AAA	TAT	CAC	CCG	CAT	GGT	GAC	TCA	GCC
GTG	GGT	GAT	GTA	ATC	GGT	AAA	TAT	CAC	CCG	CAT	GGT	GAC	TTA	GCC
GTG	GGT	GAT	GTA	ATC	GGT	AAA	TAT	CAC	CCG	CAT	GGT	GAC	TTA	GCC
***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	* *	***
Val	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Lys	Tyr	His	Pro	His	Gly	Asp	Leu	Ala

Sensible
M5775
M5745

Asp(88)

GTG	TAC	GAT	ACC	ATC	GTT	CGT	ATG	GCA	CAA	CCC	TTC	TCA	CTT	CGC
GTG	TAC	GAT	ACC	ATC	GTT	CGT	ATG	GCA	CAA	CCA	TTC	TCA	CTT	CGC
GTG	TAC	AAT	ACG	ATC	GTT	CGT	ATG	GCA	CAA	CCC	TTC	TCA	CTT	CGC
***	***	**	**	***	***	***	***	***	***	**	***	***	***	***
Val	Tyr	Asn	Thr	Ile	Val	Arg	Met	Ala	Glu	Pro	Phe	Ser	Leu	Arg

Sensible
M5775
M5745

TAT	ATG	TTG	GTT	GAT	GGG	CAA	GGT	AAC	TTT	GGT	TCA	ATT	GAT	GGT
TAT	ATG	TTG	GTT	GAT	GGG	CAA	GGT	AAC	TTT	GGT	TCA	ATT	GAT	GGT
TAT	ATG	TTG	GTT	GAT	GGG	CAA	GGT	AAC	TTT	GGT	TCA	ATT	GAT	GGC
***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	**
Tyr	Met	Leu	Val	Asp	Gly	Gln	Gly	Asn	Phe	Gly	Ser	Ile	Asp	Gly

HinFER

Ser(84)

HinFAV

HinFAV

Conclusiones I

- 1) Este es el primer reporte de *Haemophilus* spp. con SRF (GUT/FER) o Resistencia a CIP (FAV) en Argentina
- 2) Los aislamientos presentaron mutaciones en las QRDRs analizadas

HpaGUT

gyrA: Ser-84-Phe, *parC*: --

HinFER

gyrA: Ser-84-Leu, *parC*: Ser-84-Arg

HinFAV

gyrA: Ser-84-Leu + Asp-88-Asn
parC: Glu-88-Lys

Conclusiones II

- Los **puntos de corte** actuales de CIP, **no** fueron capaces de **detectar** los aislamientos de HpaGUT y HinFER con SRF
- La incorporación en el antibiograma de rutina del **disco de NAL** resulta ser hoy en día, el **único marcador fenotípico** capaz de detectar las **1º y 2º mutaciones** en aislamientos clínicos de *Haemophilus* spp. con SRF

The background features a white canvas with decorative elements. On the left, there is a vertical stack of several overlapping, semi-transparent green brushstrokes that create a textured, layered effect. Two large, wavy, semi-transparent purple shapes are positioned horizontally, one above and one below the central text, extending from the left side towards the right edge of the frame.

MUCHAS GRACIAS