

# Patógenos Resistentes en la Comunidad

Dra. Marcela Cifuentes D.  
Microbióloga HCSBA  
UPC-IAAS HCUCH

# Por qué hablar del tema?

- La resistencia antimicrobiana aumenta la morbimortalidad y los costos asociados al tratamiento
  - Incremento del uso de antibióticos
  - Movilización de poblaciones
  - Industria alimenticia
- Más estudiada en el ambiente hospitalario
- En la comunidad genera problemas propios
  - Vía de administración
  - Costo
  - Duración de los tratamientos
  - Disponibilidad

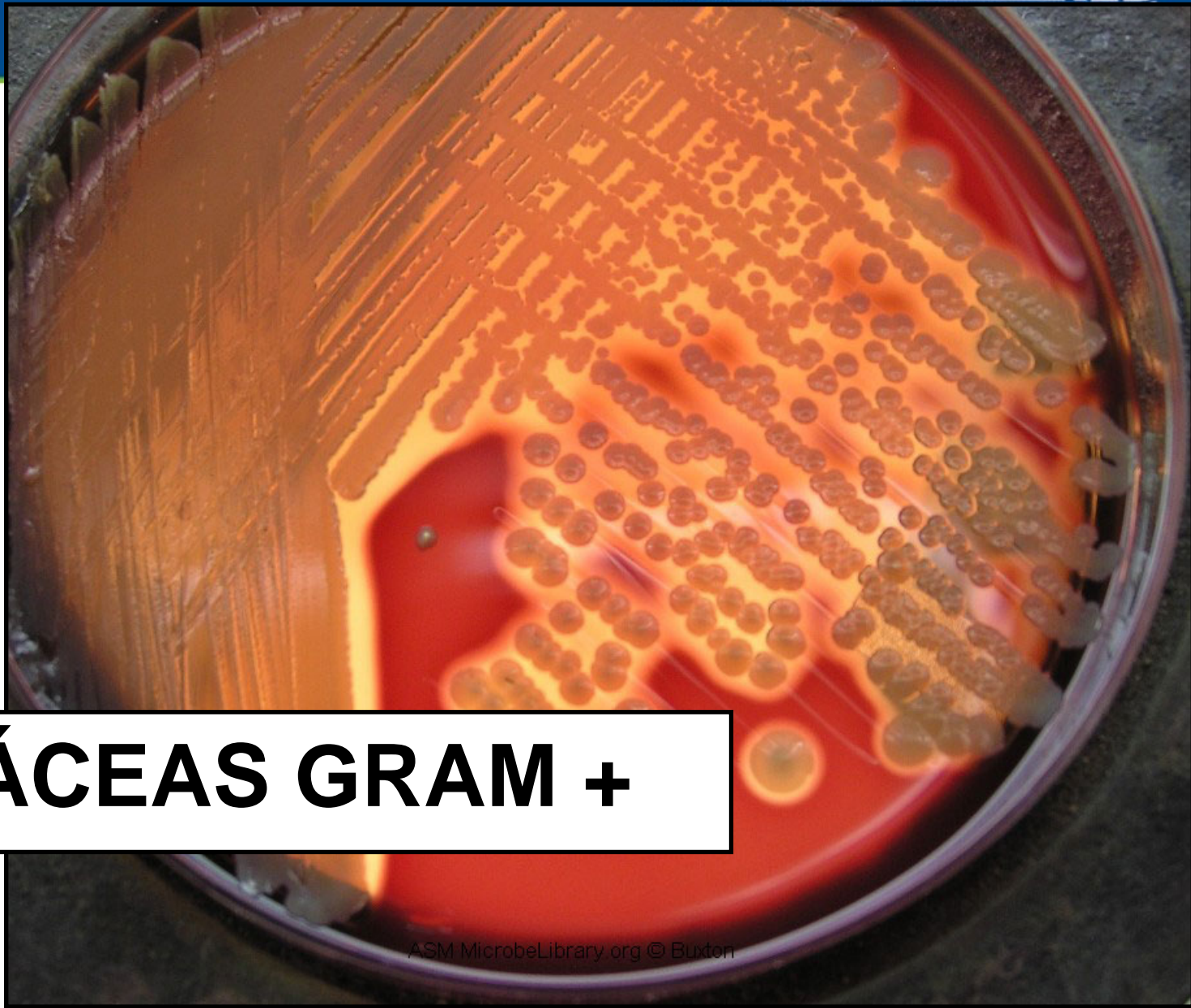
# Agentes Comunitarios de Importancia

## Gram Positivos:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus β hemolíticos*

## Gram Negativos:

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Escherichia coli* (en ITU y otras condiciones).
- *Salmonella spp* y *Shigella spp*
- *Haemophilus influenzae*



# COCÁCEAS GRAM +

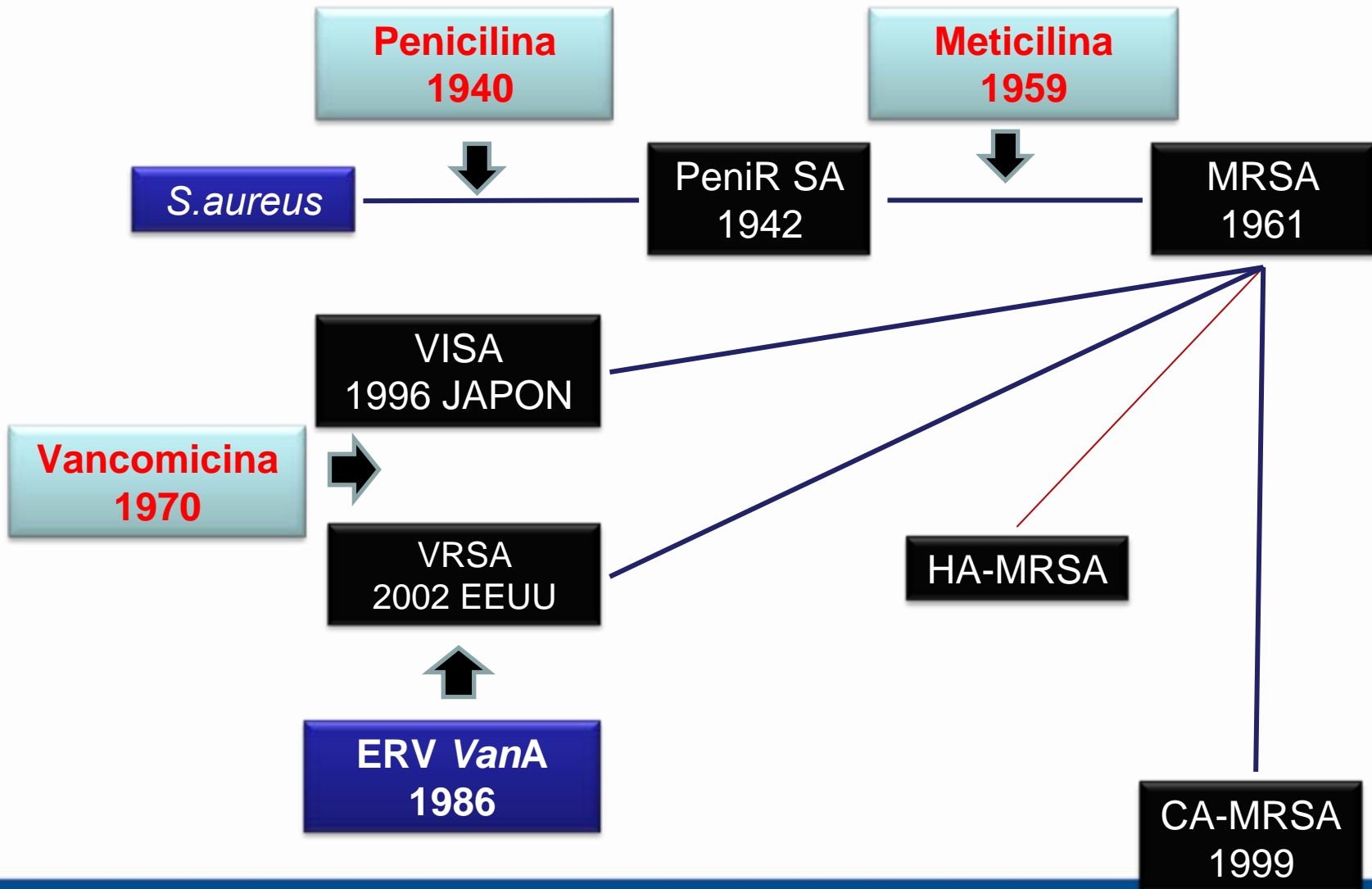
ASM MicrobeLibrary.org © Buxton

# S.AUREUS

# Principales problemas

- Resistencia a meticilina
  - Hospitalarios y Comunitarios
  - Gen *mecA*
- Resistencia variable a Clindamicina y Macrólidos
  - *erm*
  - Bombas de expulsión
- Mantiene sensibilidad a Cotrimoxazol
  - ¿Pacientes graves?
- Disminución de la susceptibilidad a glicopéptidos (vancomicina).

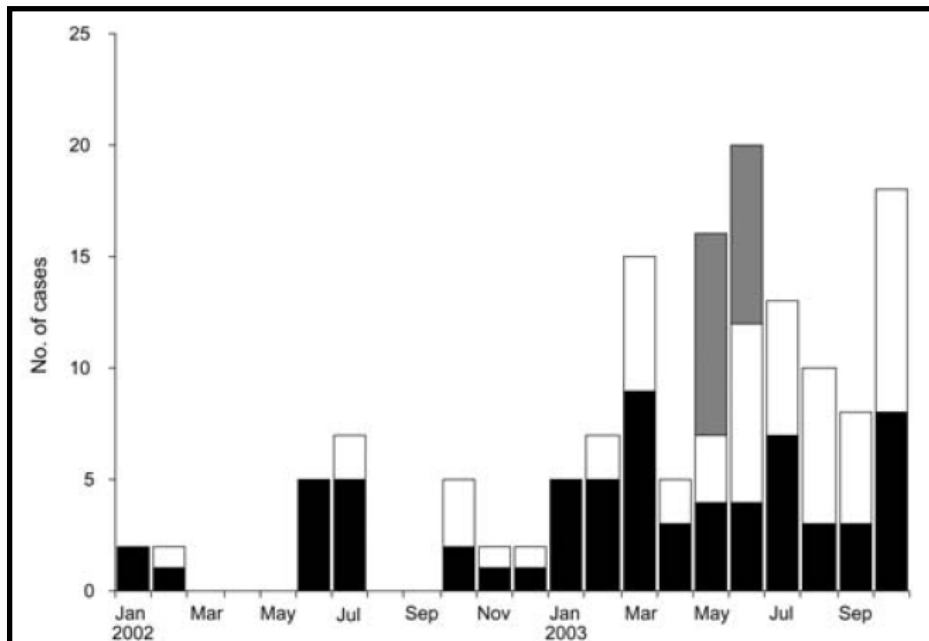
# Resistencia en *S.aureus*



# CA-MRSA

- Desde 1981 se reporta aumento de casos comunitarios en EEUU con *S.aureus* resistente a la meticilina en paciente con factores de riesgo
- En 1999 alarma por muerte de 4 niños por CA-MRSA
- Extensión de brotes entre estados y a otros países, en pacientes sin factores de riesgo
- Pasado el 2000 importante brote en Uruguay

# Brote en Uruguay



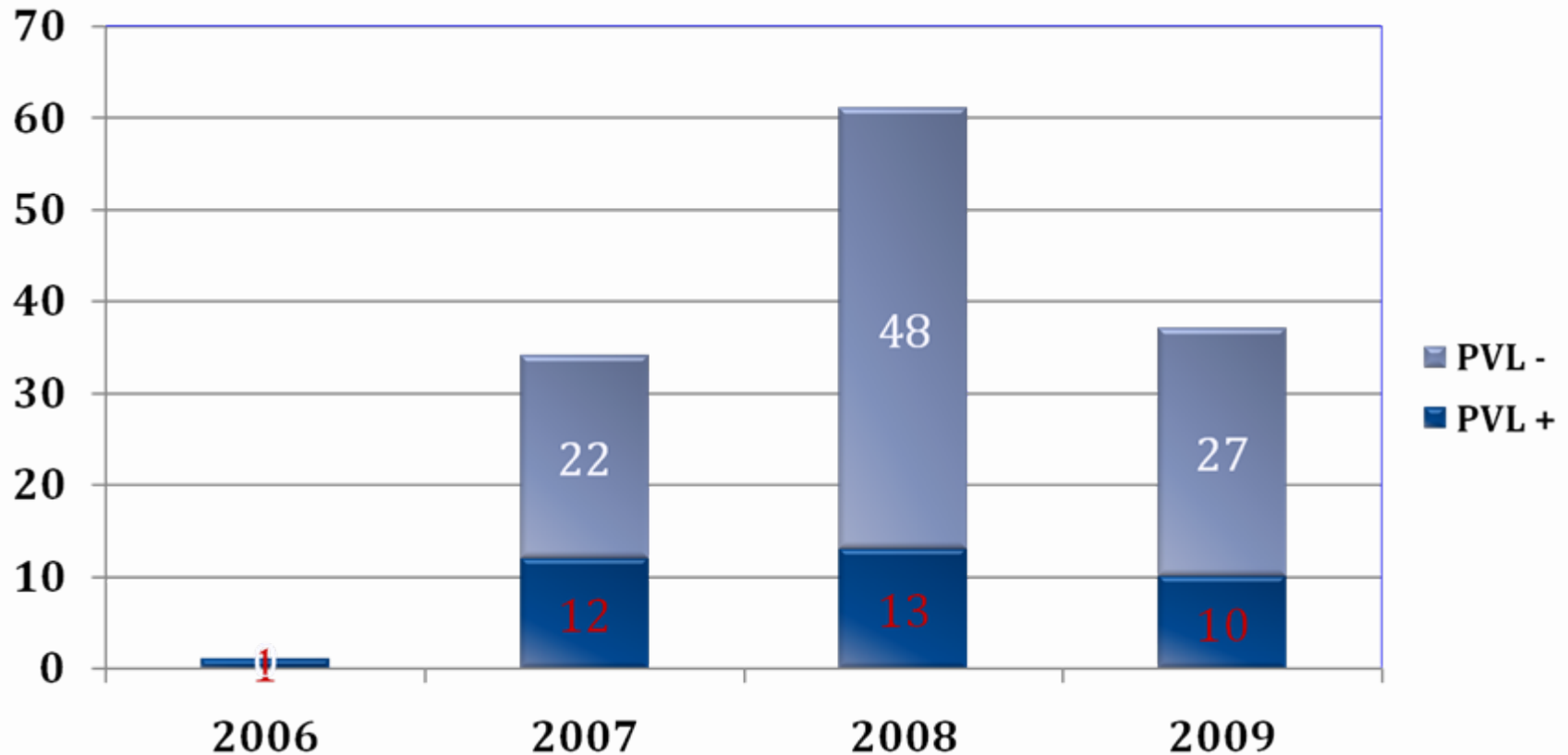
- > 1000 casos
- 12 muertes
- Pacientes jóvenes ( Media 39 años)
- Comunidad y cárceles
- 86% de casos cutáneos
- Sin perfil de multiresistencia
- Presencia de PVL
- Presencia de SCC *mec* IV
- Pulsotipo idéntico a cepas detectadas en Australia y Japon 1981

# CA-MRSA

- En nuestro país el primer caso se reportó en 2006
  - Paciente VIH(+) con antecedentes de viaje a Uruguay con cuadro de infección cutánea y pleuroneumonía bilateral
- Ordinario Minsal B51 3134 del 26/7/2007
- Perfil de susceptibilidad:
  - R cloxacilina
  - S eritromicina\*, rifampicina, clindamicina, ciprofloxacino\*, cotrimoxazol

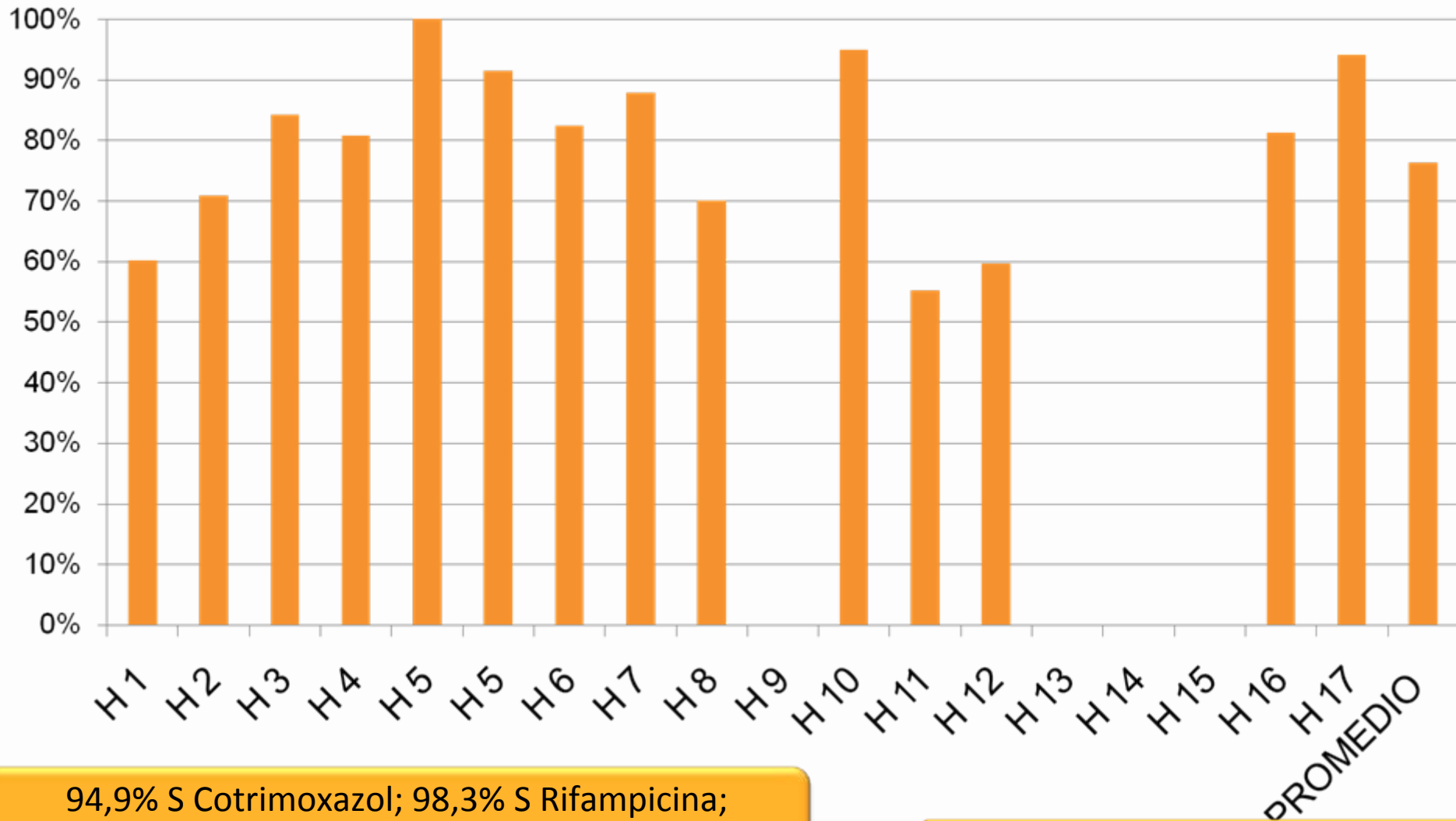
Rev Méd Chile 2008; 136: 885-891

# Casos sospechosos de CA-MRSA estudiados en ISP



Vigilancia ISP

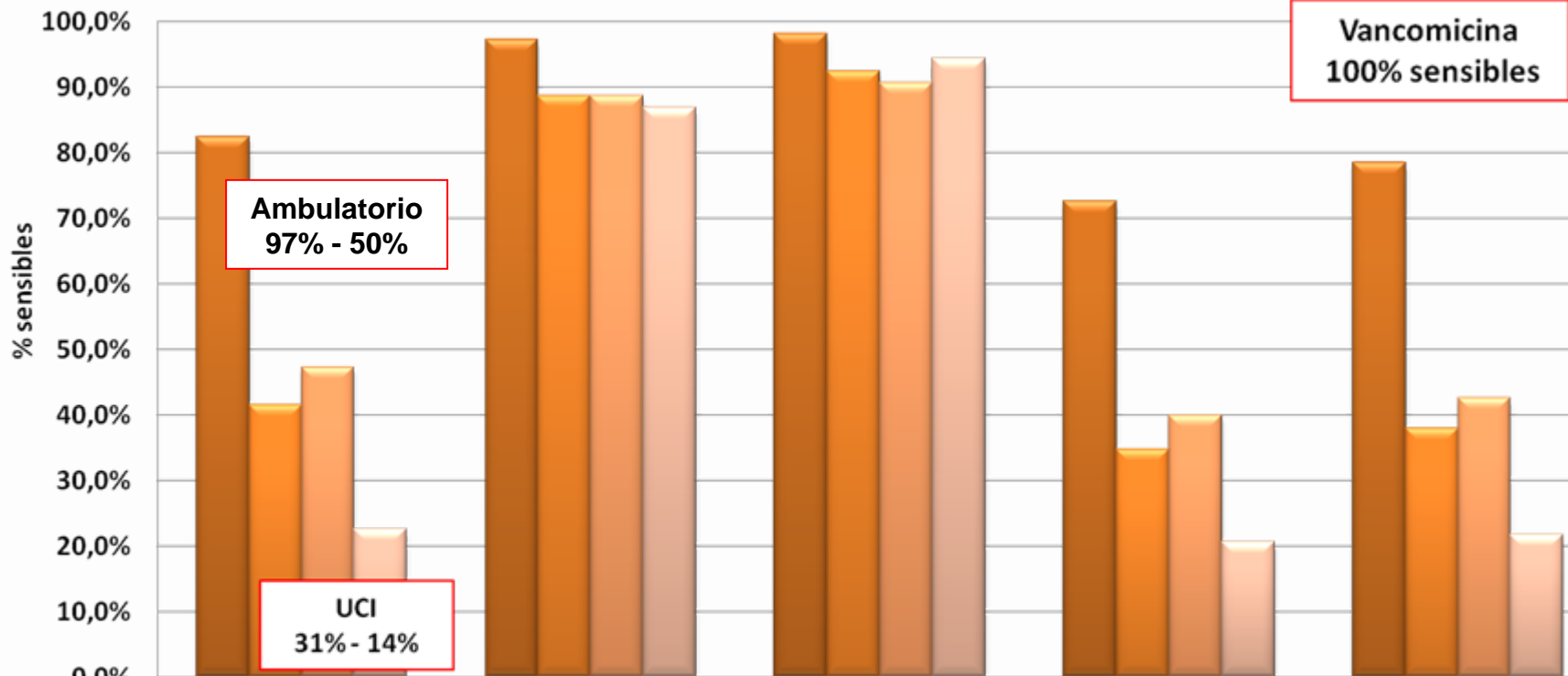
## Susceptibilidad a Meticilina (Cloxacilina) en *S.aureus* de origen ambulatorio (n=1.230) año 2010 Chile



94,9% S Cotrimoxazol; 98,3% S Rifampicina;  
52% S Eritromicina; 72% S Clindamicina

Grupo Colaborativo Resistencia, marzo  
2011

## Chile: Susceptibilidad *S.aureus* adultos (11 centros, año 2009)



	Cloxa	Cotri	Rifa	Eritro	Clinda
■ 939 Ambulatorios	82,3%	97,2%	98,0%	72,6%	78,5%
■ 3465 Hospitalizados	41,4%	88,7%	92,3%	34,7%	37,9%
■ 2307 No UCI	47,1%	88,6%	90,6%	39,9%	42,5%
■ 960 UCI	22,6%	86,8%	94,4%	20,5%	21,6%

# S.PNEUMONIAE

# S.pneumoniae

- Agente más reconocido por pediatras
  - La sospecha de su presencia en cuadros respiratorios motiva muchos tratamientos ATB de amplio espectro:
    - Levofloxacino + ceftriaxona (cefixime)
    - CTR + ERI (claritromicina)
- ... se justifica?

# Problemas de resistencia

- Resistencia a Penicilina y Cef 3<sup>a</sup>
  - Cambios puntos de corte 2008
- Resistencia a macrolidos y lincosamidas
  - Bombas de expulsión
  - Gen *erm*
- Resistencia a fluoroquinolonas
- Tolerancia a vancomicina

# Cambios puntos de corte PNC en *S.pneumoniae*, CLSI 2008

Pre 2008	Susceptible ug/mL	Intermedio ug/mL	Resistente ug/mL
Penicilina <i>S.pneumoniae</i>	$\leq 0,06$	0,12 - 1	$\geq 2$

2008	Susceptible	Intermedio	Resistente
No meningitis	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Meningitis	$\leq 0,06$	ELIMINADO	$\geq 0,12$

# Susceptibilidad *S.pneumoniae* según puntos de corte PNC, Alemania

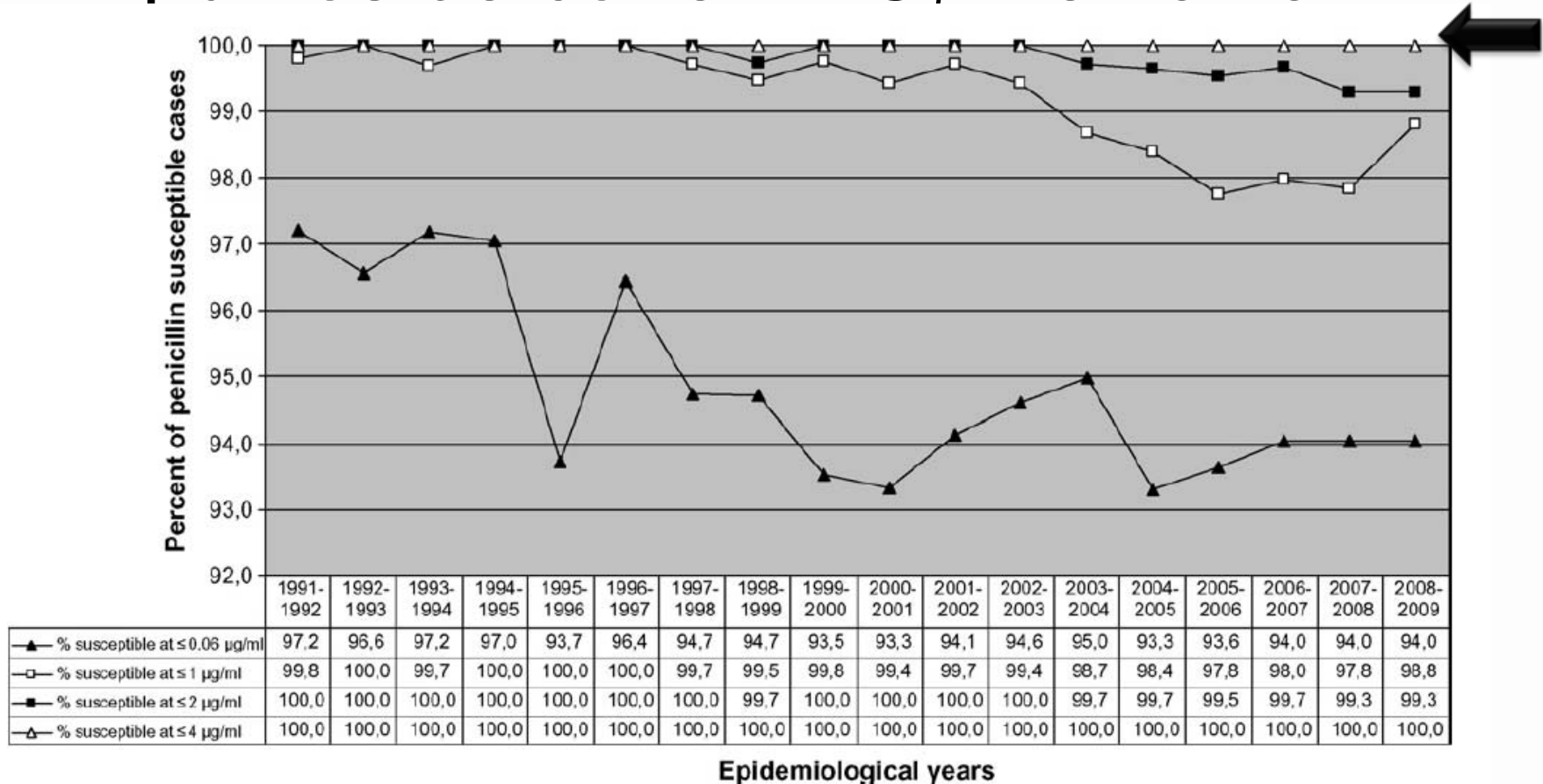
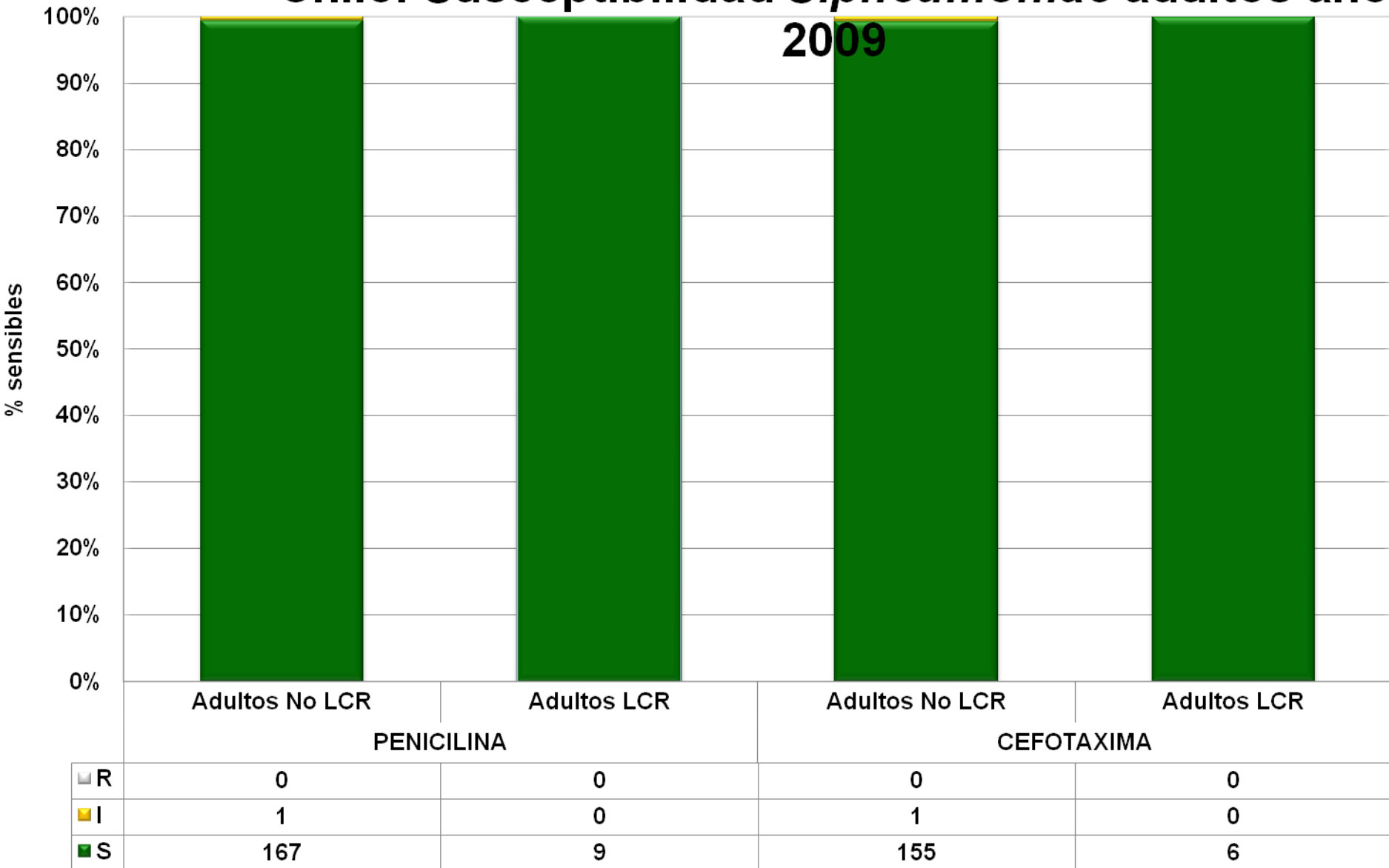
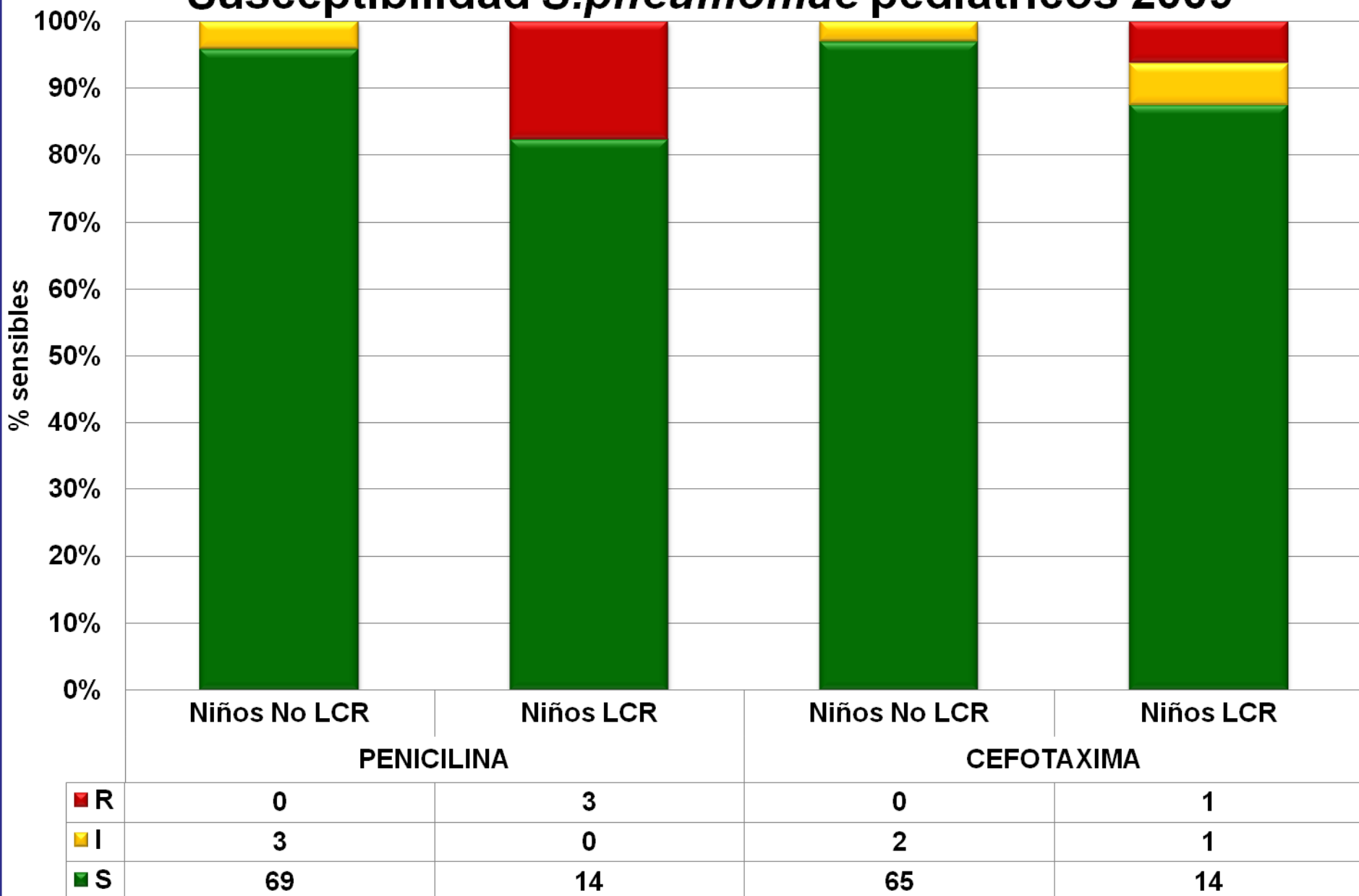


Fig. 1. Percentage of isolates susceptible at 0.06, 1, 2 and 4 µg/mL of all invasive isolates, 1992–2008 (n = 11 814).

# Chile: Susceptibilidad *S.pneumoniae* adultos año 2009



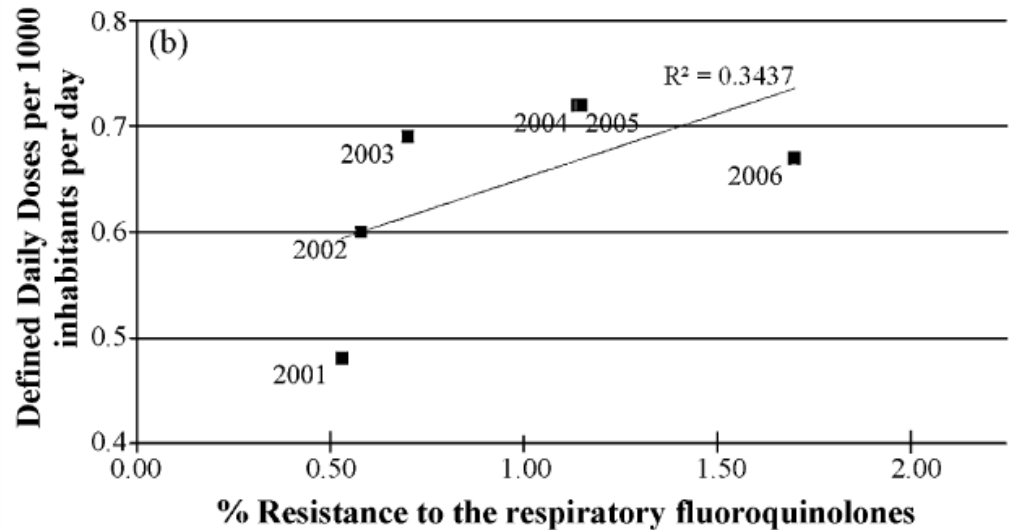
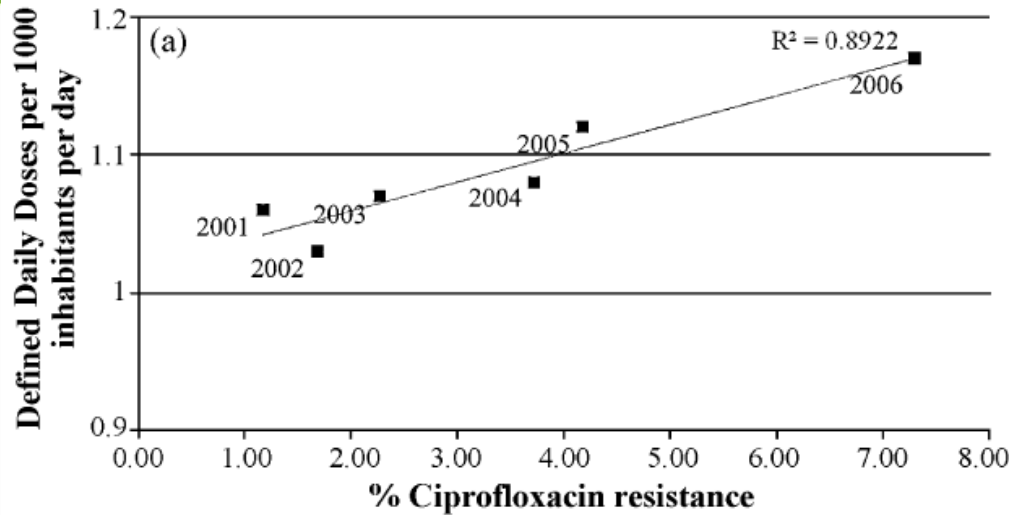
## Susceptibilidad *S.pneumoniae* pediátricos 2009



# Resistencia a quinolonas “respiratorias” en *S.pneumoniae*

- Fenomeno poco frecuente
  - 0-1% de resistencia
- Mecanismos de resistencia
  - Mutaciones genes *gyrA* y *parC* (enz.sint DNA)
  - Bombas de eflujo
- No hay datos nacionales
- Estudios en cepas de nuestro país comparativos con otros antibióticos y datos de SENTRY muestran resistencia 0 -0,4%

Clin Microbiol Infect 2004; 10: 645–651  
Rev Méd Chile 2005; 133: 419-425



Relación entre consumo de quinolonas y resistencia en *S.pneumoniae*, Canada



# BACILOS GRAM NEGATIVOS

# *Escherichia coli* en infección urinaria

- La infección urinaria es una patología de alta frecuencia
- >70% de los casos son causados por *E coli*
- Tratamiento empírico vs específico
- La resistencia es variable entre los países y dentro de un mismo país
- Frecuente co-resistencia

# Problemas actuales en la comunidad

- Alta resistencia a cotrimoxazol
- Aumento de resistencia a ciprofloxacino
  - Chile 20% → Mexico 74% (Sentry 2006)
- Emergencia y mantención de BLEE en la comunidad
- Alta co-resistencia a Cefalosporinas y quinolonas
  - En cepas BLEE (+) alta frecuencia de resistencia a Fluorquinolonas (18-80%)

Clin Infect Dis 2000.; 30: 473

# BLEE en la comunidad

- Descritas desde 1990 y en aumento hasta el momento
- Estudios moleculares muestras que no son cepas de origen hospitalario.
- Origen policlonal, en varios lugares geográficos simultáneamente y diseminación posterior
- Enzimas involucradas distintas de SHV y TEM
  - CTX- M

# Factores de riesgo para la adquisición de BLEE

Factor de riesgo	OR
Tratamiento con Cef 2 <sup>a</sup> generación	3 - 16
Tratamiento con Cef 3 <sup>a</sup> generación	3 - 10
Hospitalización en los últimos 3 meses	9
Tratamientos con quinolonas	2 -4
Tratamientos con penicilinas	4
Cualquier antibiótico en los últimos 3 meses	3
Edad mayor de 60	2
Diabetes mellitus	2

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2004) 23:163–167

Arch Intern Med. 2008;168(17):1897-1902

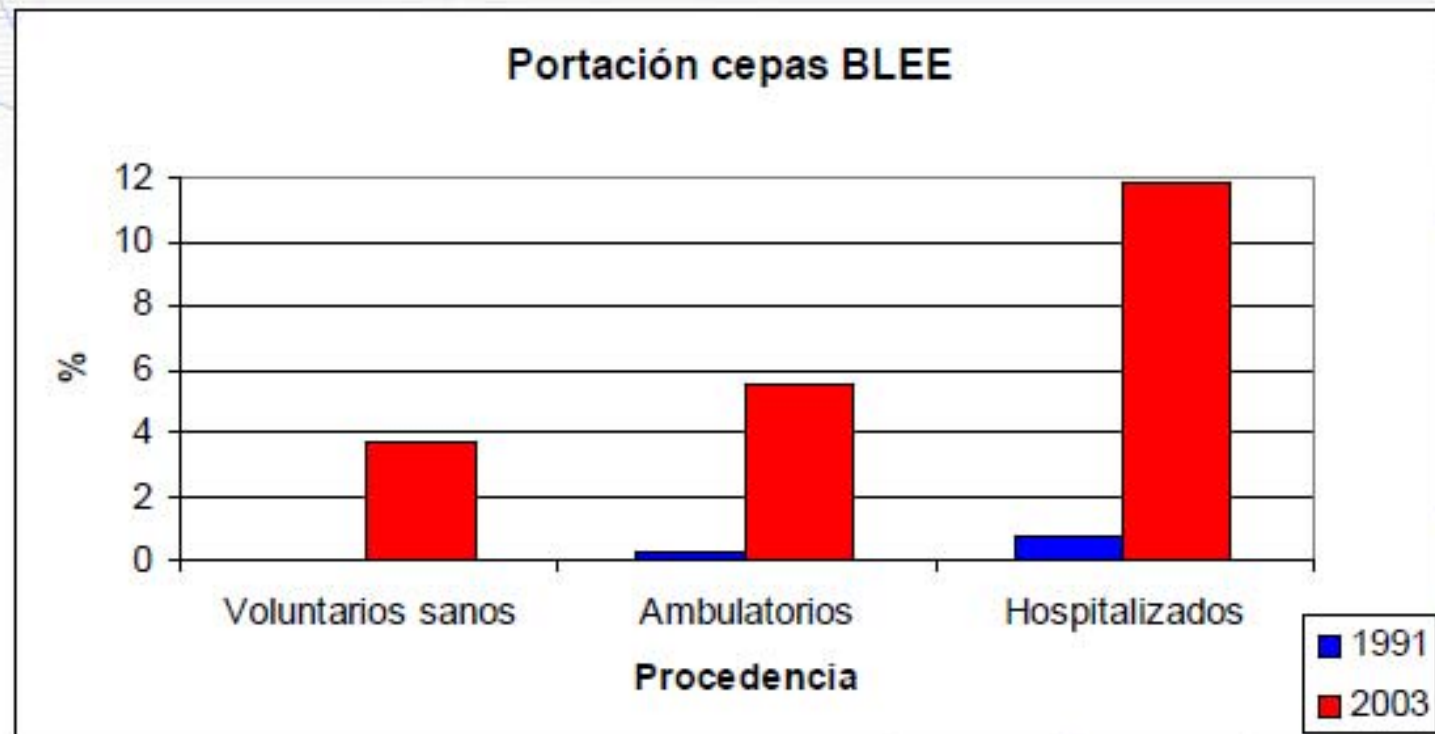
# Portación fecal de BLEE, Arabia

TABLE 1. Distribution of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-Producing Fecal Isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, by Study Group

Study group	No. of individuals	No. (%) of isolates		
		Caz-Ctx resistant	ESBL producing	Non-ESBL producing
Inpatients	272	110 (40.4)	71 (26.1)	201 (73.9)
Outpatients	162	29 (17.9)	25 (15.4)	137 (84.6)
Healthy persons	426	66 (15.5)	56 (13.1)	370 (86.9)
All	860	205 (23.8)	152 (17.7)	708 (82.3)

*Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1114-1116

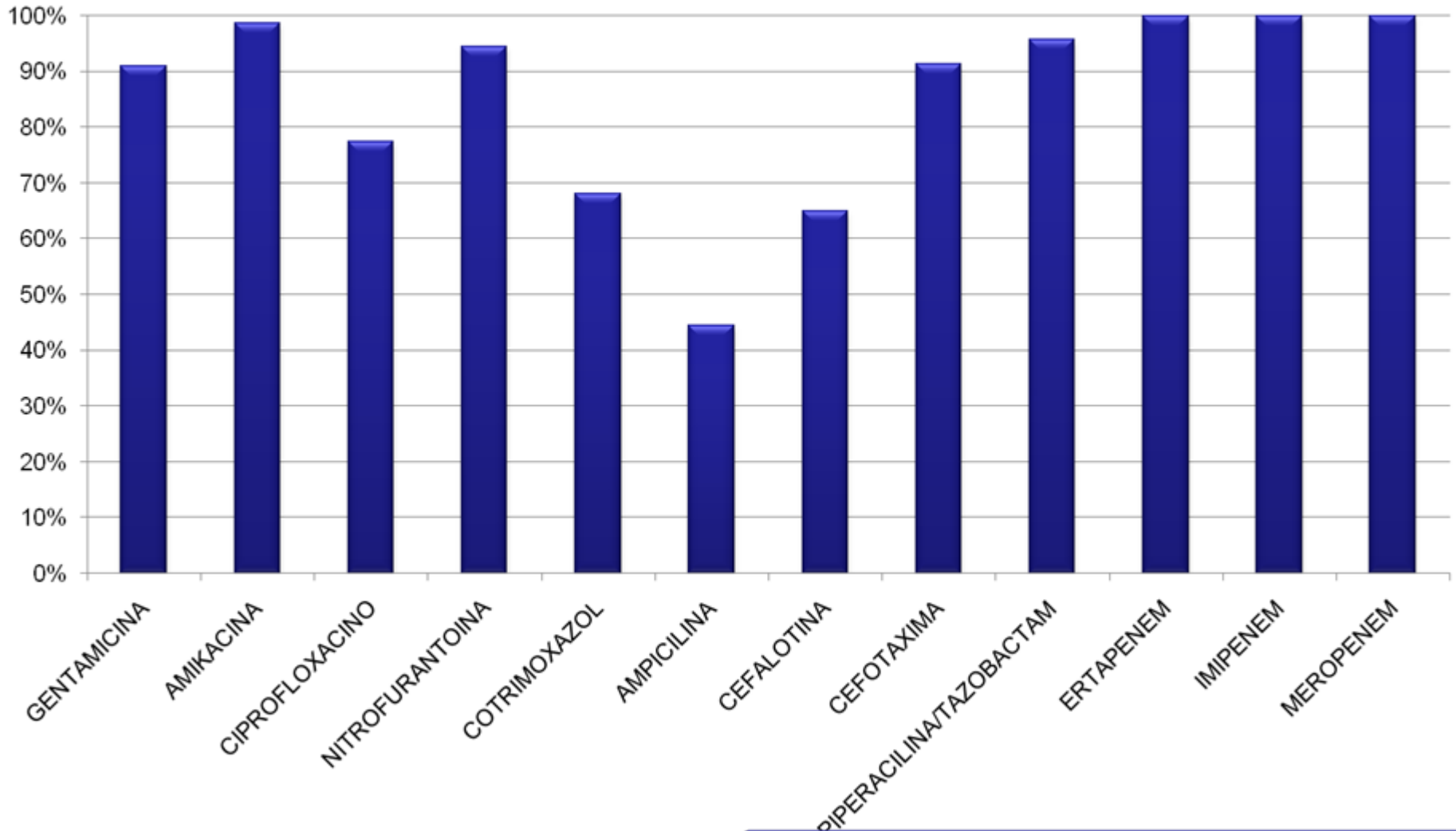
# Portación rectal de enterobacterias productoras BLEE, España 1991-2003



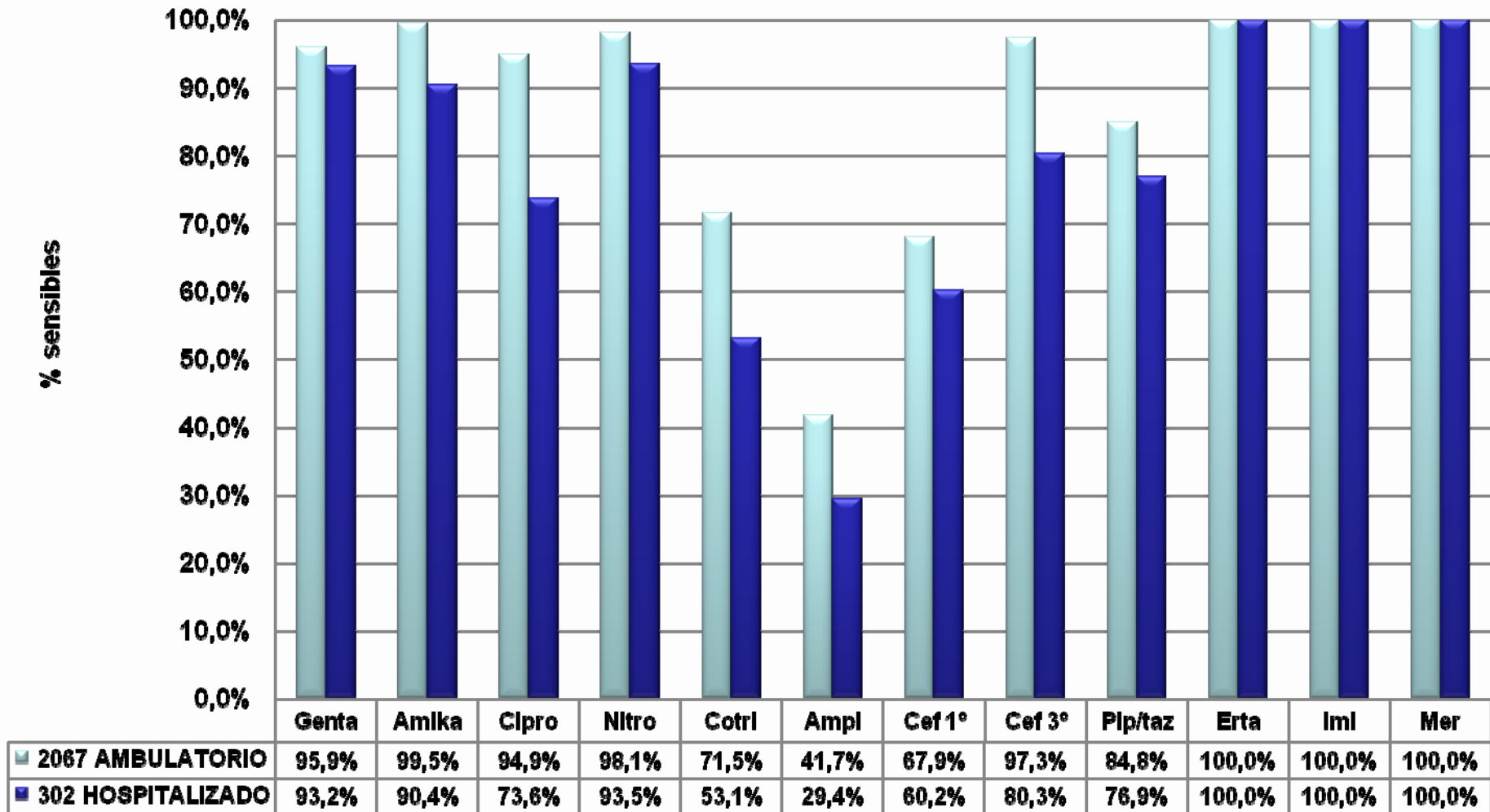
BLEE: CTX-M y SHV. Escasa proporción de TEM en ambulatorios

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Oct. 2004;42(10): 4769-4775

## Chile: Susceptibilidad de *E.coli* en urocultivos ambulatorios 2010, N = 20.659 cepas (15 centros públicos, privados, universitarios e institucionales)



## Susceptibilidad *E. coli* urocultivos pediátricos 2009 (4 centros)

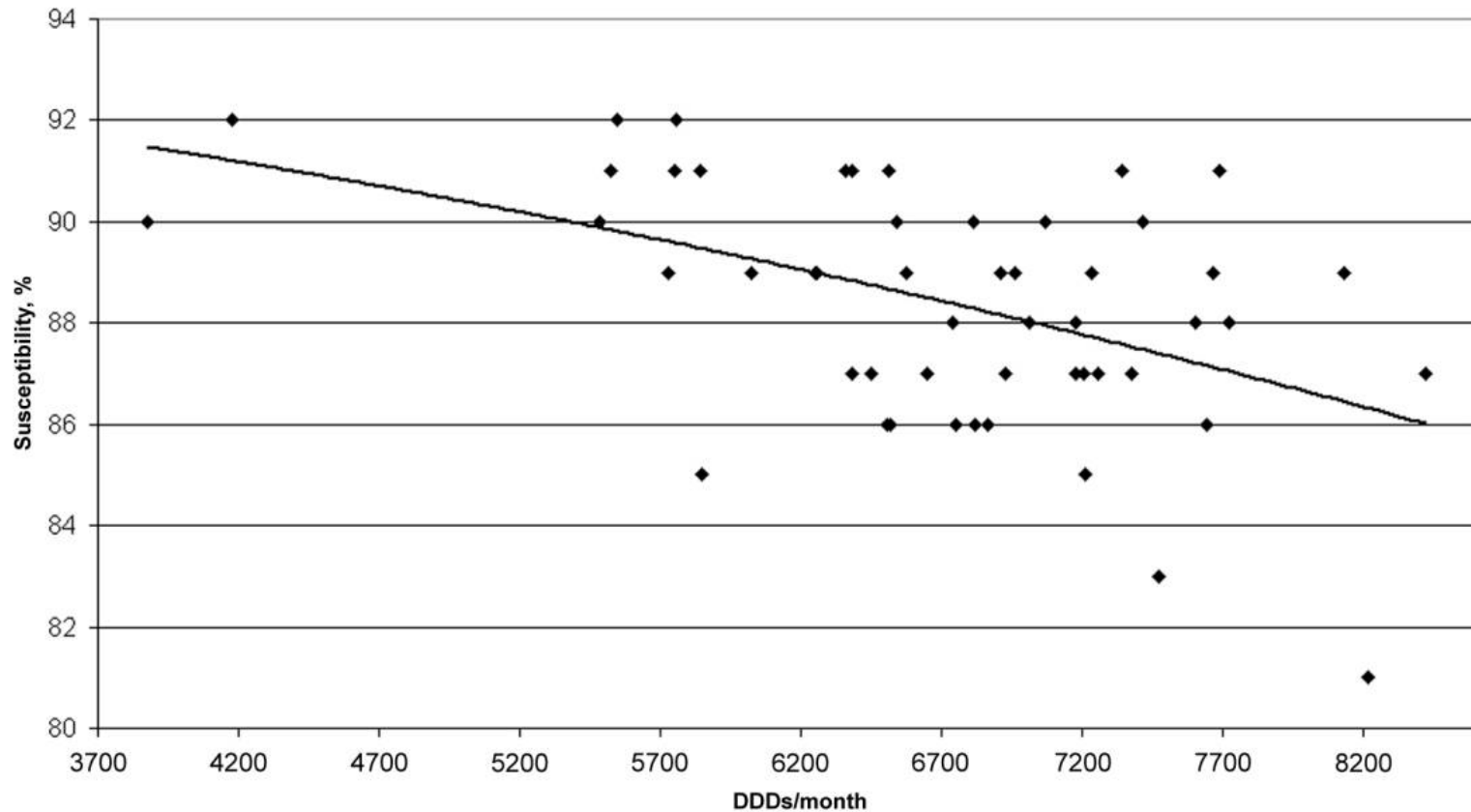


# ¿Como se propaga la resistencia en la comunidad?

- Mantención y diseminación de cepas de pacientes colonizados desde los hospitales
  - Muchos casos tienen contacto con pacientes hospitalizados, PERO NO TODOS
- Presencia de cepas BLEE en los alimentos
  - Se han encontrado *Salmonella spp* y *E.coli* productoras de BLEE en productos de origen animal
- Ambos fenómenos se mezclan en sujetos sanos de la comunidad
  - Se alcanza una baja densidad de enterobacterias resistentes con los alimentos y se seleccionan al utilizar antibióticos
- ¿Importancia del reservorio animal? ¿Mascotas?



# Asociación entre ↓DDD y ↑ Susceptibilidad



Clinical Infectious Diseases 2009; 49:869–75

# ***SHIGELLA SPP***

# Problemas

- **Multiresistencia**
  - Ampicilina, cotrimoxazol, tetraciclinas y cloramfenicol.
- **Cefalosporinas 1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup>, Aminoglicosidos**
  - Mala penetración mucosa, respuesta pobre.
- **Aparición de resistencia a fluoroquinolonas**

TABLE 1. Species and serogroups of *Shigella*

Species	Serogroup	Serotypes
<i>S. dysenteriae</i>	A	1 - 15
<i>S. flexneri</i>	B	1 - 6 (with 15 subtypes)
<i>S. boydii</i>	C	1 - 18
<i>S. sonnei</i>	D	1

# Resistencia en *Shigella* spp. (ISP 2004-2005)

ATM \ Especie	<i>S. flexneri</i>		<i>S. sonnei</i>		<i>S. boydii</i>	
	2004 (164)	2005 (140)	2004 (133)	2005 (213)	2004 (24)	2005 (32)
Ampicilina	78	72	70	65	0.8	19
Cefotaxima	0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacino	0	0	0	0	0	0
Cloramfenicol	69	57	4	21	0	0
Gentamicina	0	0.7	0.8	0	0	0
Cotrimoxazol	67	53	73	71	79	66

Resistencia a Ampicilina por betalactamasas espectro ampliado

# Emergencia de *S.flexneri* R a quinolonas

- **Período diciembre 2008 a febrero 2009: 44 *S. flexneri* 6 serotipo Boyd 88**
- Procedencia R: Metropolitana y Antofagasta
- Resistencia a Ciprofloxacino: 29 cepas todas de la Región Metropolitana cualquier edad
- Estudio subtipificación molecular: Todas las cepas de la región metropolitana presentan un patrón idéntico de banda.

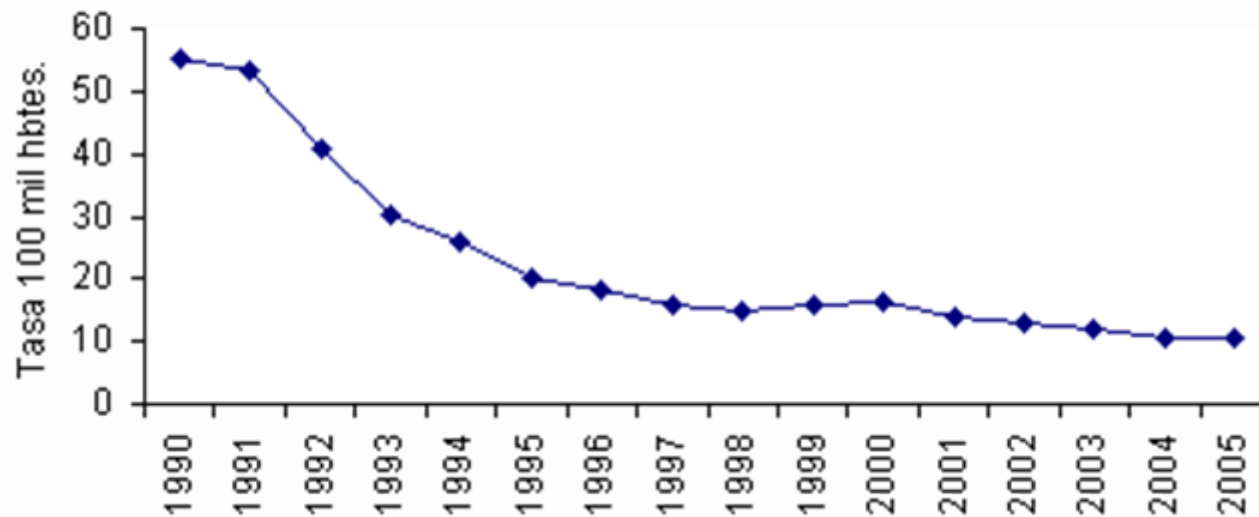
# ***NEISSERIAS***

# *Importancia de N.gonorrhoeae*

- Segundo agente de ETS mas frecuente después de *Chlamydia* (CDC 2007)
- Sin tendencia a disminuir en los últimos 5 años
- Importante morbilidad con baja mortalidad
  - Connotación social importante
  - Prioridad de salud pública

# Incidencia de gonorrea en Chile

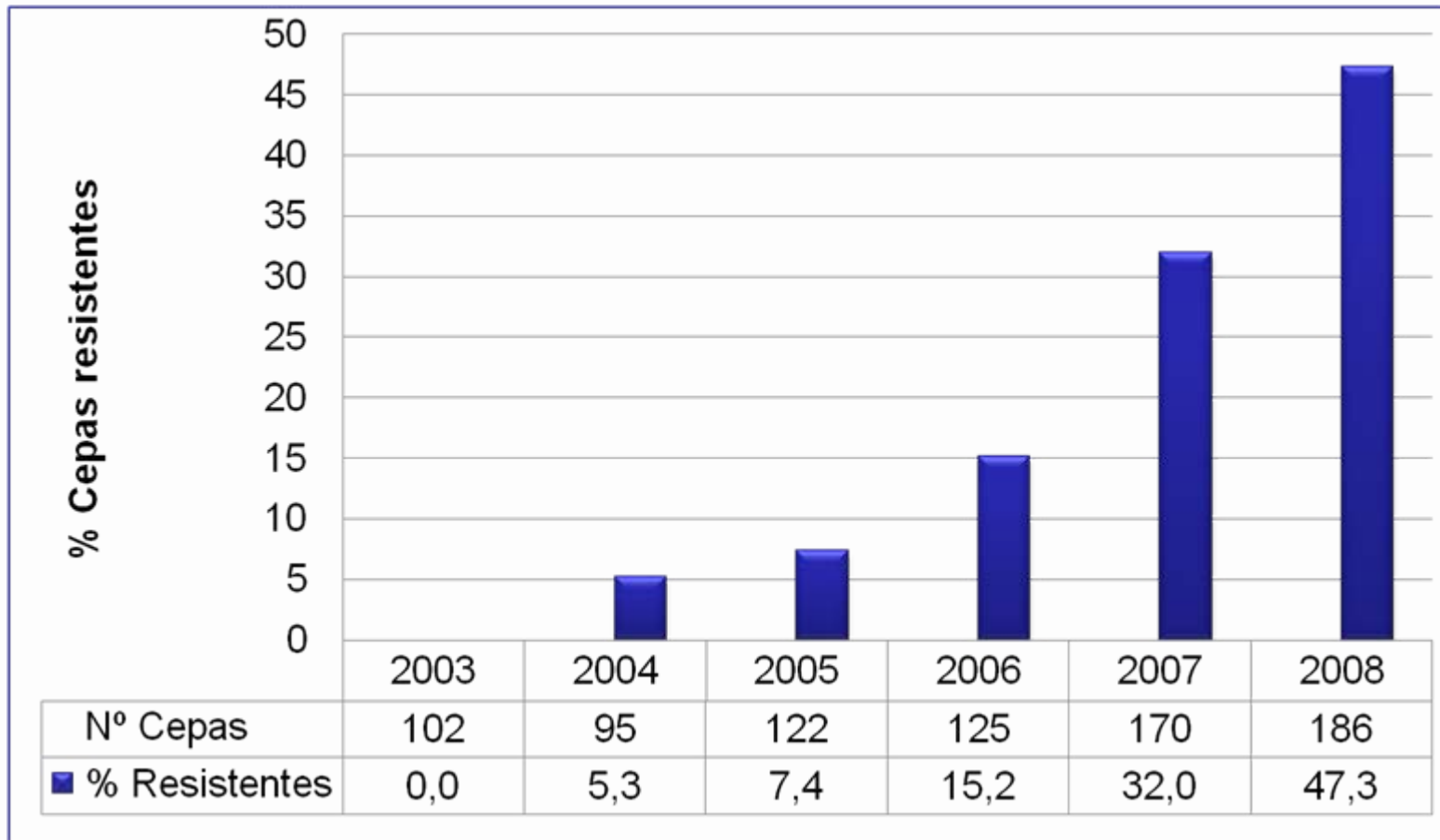
Tasas de incidencia de Gonorrea.  
Chile, 1990-2005



# Requisitos generales del tratamiento empírico

- Actividad *in vitro* demostrada
- Nivel de resistencia < 5%
- Curación >95% (clínica y microbiológica)
- Dosis única: asegurar cumplimiento
- Efectos secundarios “aceptables”

# Evolución resistencia de *N.gonorrhoeae* 2003- 2008 a PNC



Lab Integramedica

# Resistencia en *Neisseria gonorrhoeae* 2003-2004

<b>ATM</b> \ <b>Origen</b>	<b>Lab. Integram.</b>		<b>Otros Lab.</b>	
	<b>2003 (102)</b>	<b>2004 (55)</b>	<b>2003 (234)</b>	<b>2004 (131)</b>
Penicilina	17.6	20.4	10.2	12.8
Tetraciclina	33.3	17	31.4	22.8
Ciprofloxacino	0	6.3	0.4	1
Cotrimoxazol	0	0	0	0
Espectinomicina	0	1.9	0	0

Heitmann I.; Camponovo R.; Maldonado A. y cols. 2004; XXI Congreso Chileno de Infectología

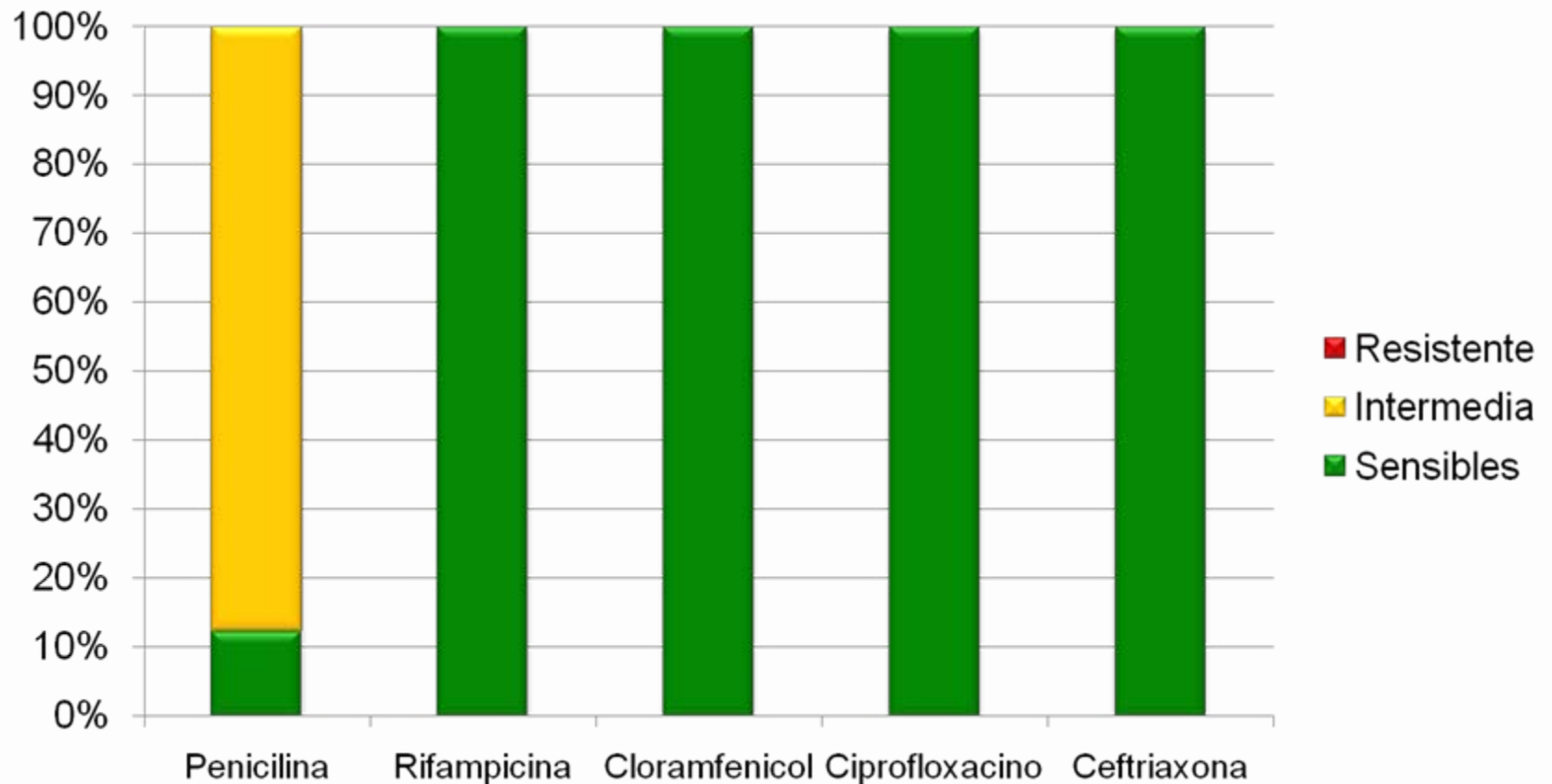
02:20:41

# Problemas actuales

- Aumento de resistencia a quinolonas obliga a cambio en terapias empíricas
- Aparición de resistencia a Cefalosporinas
  - R a Cefixime 16% (Taiwan)
  - Disminución de susceptibilidad a Cefotaxima
    - ( Japon, Francia, Holanda)

Curr Opin Infect Dis 2009; 22:87–91  
J Formos Med Assoc | 2009 ; 108 ( 9 )  
**681**

# Susceptibilidad 57 cepas *N.meningitidis* 2008, ISP



# Problemas actuales

- Resistencia a Quinolonas
  - Frecuencia incierta
  - Descrita desde 1999
  - España 99-06 estudiadas 5300 cepas. 10 resistentes a ciprofloxacino
  - Importancia en la profilaxis
    - Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 61, 286–290
    - Emerging Infectious Diseases 2008; 14(10):1667
- Resistencia a Cefalosporinas de 3<sup>a</sup>
  - India 2006 se describen 6 casos de meningitis por *N.meningitidis* no susceptible a Cefotaxima (CIM 4-32)
  - No confirmado
    - J Clin Micro 2006; 44(11): 4290–91

# Comentarios

- Resistencia en la comunidad a varias familias de ATB.
- No necesariamente ligada a resistencia hospitalaria.
- Alternativas terapéuticas orales limitadas.
- Estudios iniciales en F de R de aparición y transmisión.
- No se ha establecido mejor método control diseminación
- Perfiles de resistencia variables geográficamente.
- Obliga estudios epidemiológicos y guías terapéuticas locales.

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) **64**, Suppl. 1, i29–i36  
doi:10.1093/jac/dkp255

JAC

## Has the era of untreatable infections arrived?

David M. Livermore\*

*Antibiotic Resistance Monitoring and Reference Laboratory, Health Protection Agency Centre for Infections,  
61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK*

**Tabla 1. Centros Informantes de datos de susceptibilidad *in vitro* para el año 2009**

**Centros Informantes 2009\***

Hospital Regional de Iquique

Hospital Naval "Almirante Nef"

Hospital Roberto del Río

Hospital Clínico Universidad de Chile

Hospital de la Fuerza Aérea "Dr. Raúl Yazigi"

Hospital Dipreca

Hospital Militar de Santiago

Hospital del Salvador

Hospital Luis Calvo Mackenna

Integramédica

Hospital Clínico Universidad Católica

Hospital San Borja Arriarán

Hospital Higueras de Talcahuano

Hospital Regional de Concepción

**GRACIAS**  
Grupo Colaborativo de Resistencia, Sociedad Chilena de Infectología.

\*Se debe destacar, además, la participación de otros centros en la recolección de datos del año 2008: H. San Juan de Dios, H. Gustavo Fricke, Clínica Las Condes y, del año 2007: H. Sótero del Río, H. San José y H. Barros Luco Trudeau.

# Las y los invitamos a leer:



Documento

Revista Chilena de  
Infectología Abril  
2011  
[www.sochinf.cl](http://www.sochinf.cl)

## Actualización del Consenso “Neumonía asociada a ventilación mecánica” Primera parte. Aspectos diagnósticos

*Alberto Fica C., Marcela Cifuentes D. y Béatrice Hervé E. en representación del Comité de Infecciones Intrahospitalarias. Sociedad Chilena de Infectología*

### Update of the consensus document on ventilator-associated pneumonia. Part I. Diagnostic aspects

The best strategy to resolve the diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) is unsettled, and periodic reviews of new evidence are necessary. An update was performed to renew the 2001 recommendations on the diagnosis of this condition by The Chilean Society of Infectious Diseases. The main proposals are: to incorporate a microbiology-based strategy when there is a suspicion of VAP to gather local epidemiologic data and design appropriate empirical therapy for next cases, and to apply a non-invasive approach such as an endotracheal aspirate or mini-bronchoalveolar lavage, to facilitate accessibility and lower costs. There is no advantage on survival using either quantitative or qualitative cultures for VAP and a definite recommendation cannot be issued. Nonetheless, quantitative cultures are more specific and could facilitate to reject the diagnosis, look for other alternatives, and avoid unnecessary antibiotics. Biomarkers to assist VAP diagnosis are not recommended due to their poor performance. However, serial procalcitonin determinations have been useful to decrease antibiotic use in critical care patients and this biomarker has a better diagnostic yield than C reactive protein in this setting. This consensus also recommends discriminating VAP from ventilator-associated tracheobronchitis (VAT). The latter represents a separate entity characterized by an inflammatory response with purulent tracheal secretions but without new

**Hospital Militar de Santiago, Chile.**

Servicio de Infectología y  
Unidad de Infecciones  
Intrahospitalarias (AFC).

**Hospital Clínico de la Universidad de Chile.**

Comité de Infecciones  
Intrahospitalarias (MCD).

**Clínica Las Condes, Santiago, Chile.**

Laboratorio de Microbiología (BHE).

Documento elaborado por el Grupo  
de Trabajo sobre Diagnóstico de  
Neumonía Asociada a Ventilación  
Mecánica.

(Presentado en parte en el XXVI  
Congreso Chileno de Infectología,  
Viña del Mar, octubre de 2009).