

Estudio de Sensibilidad Antimicrobiana (ESA) 2006.
Complejo Asistencial de León. Sacyl.

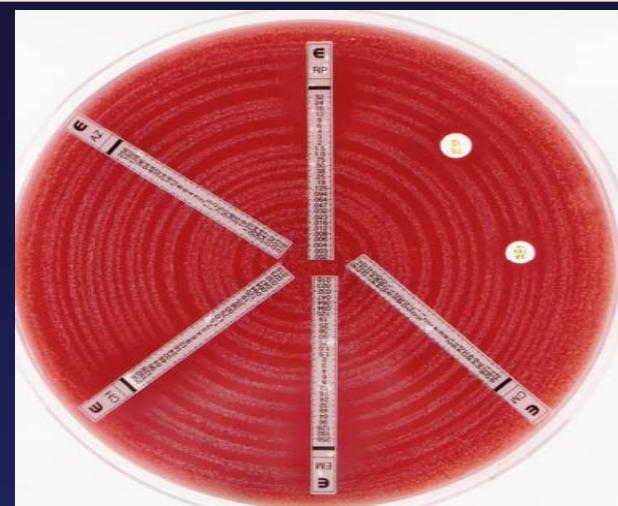
Microorganismos y resistencia antimicrobiana. Multirresistencia

M. Isabel Fernández Natal

Servicio de Microbiología Clínica

MULTIRRESISTENCIA

Staphylococcus aureus y SCN
Enterococcus spp
Streptococcus pneumoniae
E. coli
P. aeruginosa
A. baumannii
S. maltophilia



RESISTENCIA CRUZADA:

Hace referencia a los mecanismos que afectan a antimicrobianos de la misma familia.

(Ej: SAMR.Resistencia a Blactámicos)

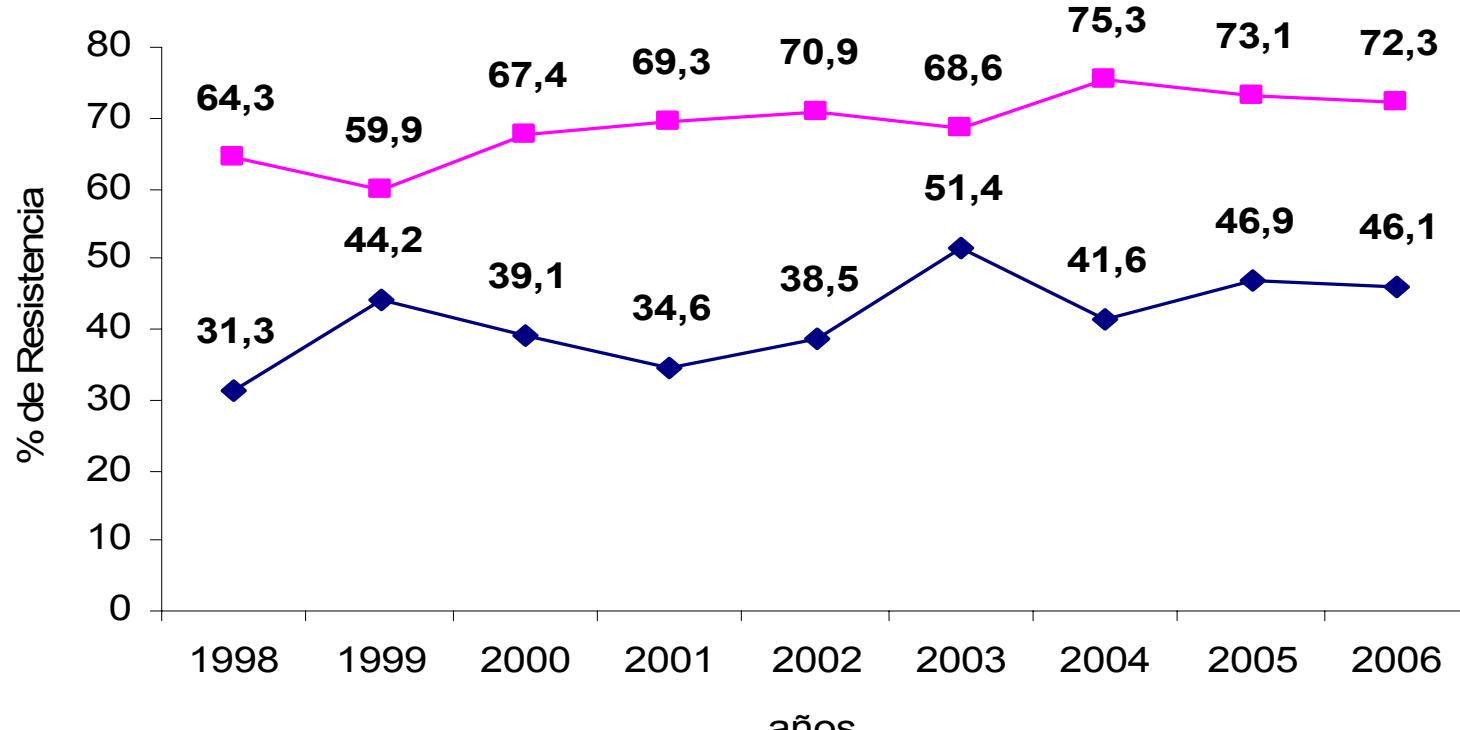
MULTIRRESISTENCIA:

Microorganismos que presentan resistencia a 3 o más grupos de antimicrobianos no relacionados, utilizados habitualmente en el tratamiento de las infecciones que ocasionan.

(Ej: SAMR más resistencia a: macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos...)

METICILÍN- RESISTENCIA en: *S. aureus* y *S. epidermidis*

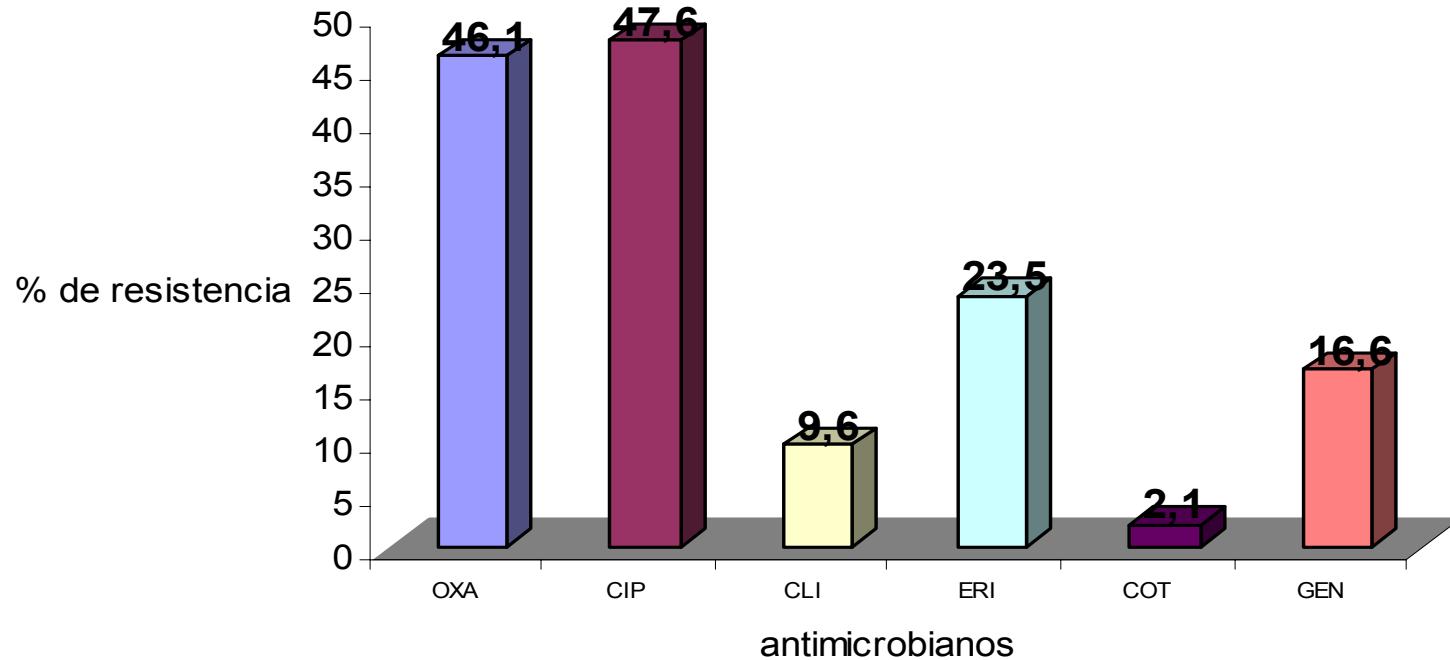
SAMR y SEMR: evolución en 9 años: 1998-2006. CALE Sacyl.



—◆— SAMR —■— SEMR

S. aureus 2006

S. aureus . Año 2006. CALE



SAMR en EUROPA

1980: <1 %

1991: 30 % (según países Norte – Sur)

EARSS 2004: 40 % (países del sur+Reino unido+Irlanda) (<1%: norte)

EARSS 2005: 27.3

SAMR en ESPAÑA

1981: 1er aislado de SAMR

1989: 1.5 %

1996: 17.9 % (Cercenado E *et al.* Rev Clin Esp 1997; 197: 512-8)

2002: 30 % (Cuevas O *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4240-5)

SAMR en CALE (Tasa global)

2004: 41.6 %

2005: 46.9 %

2006: 46.1 %

Bacteriemias por SAMR

Variabilidad geográfica

Oteo *et al.*, Med Clin 2002; 119: 364-5.

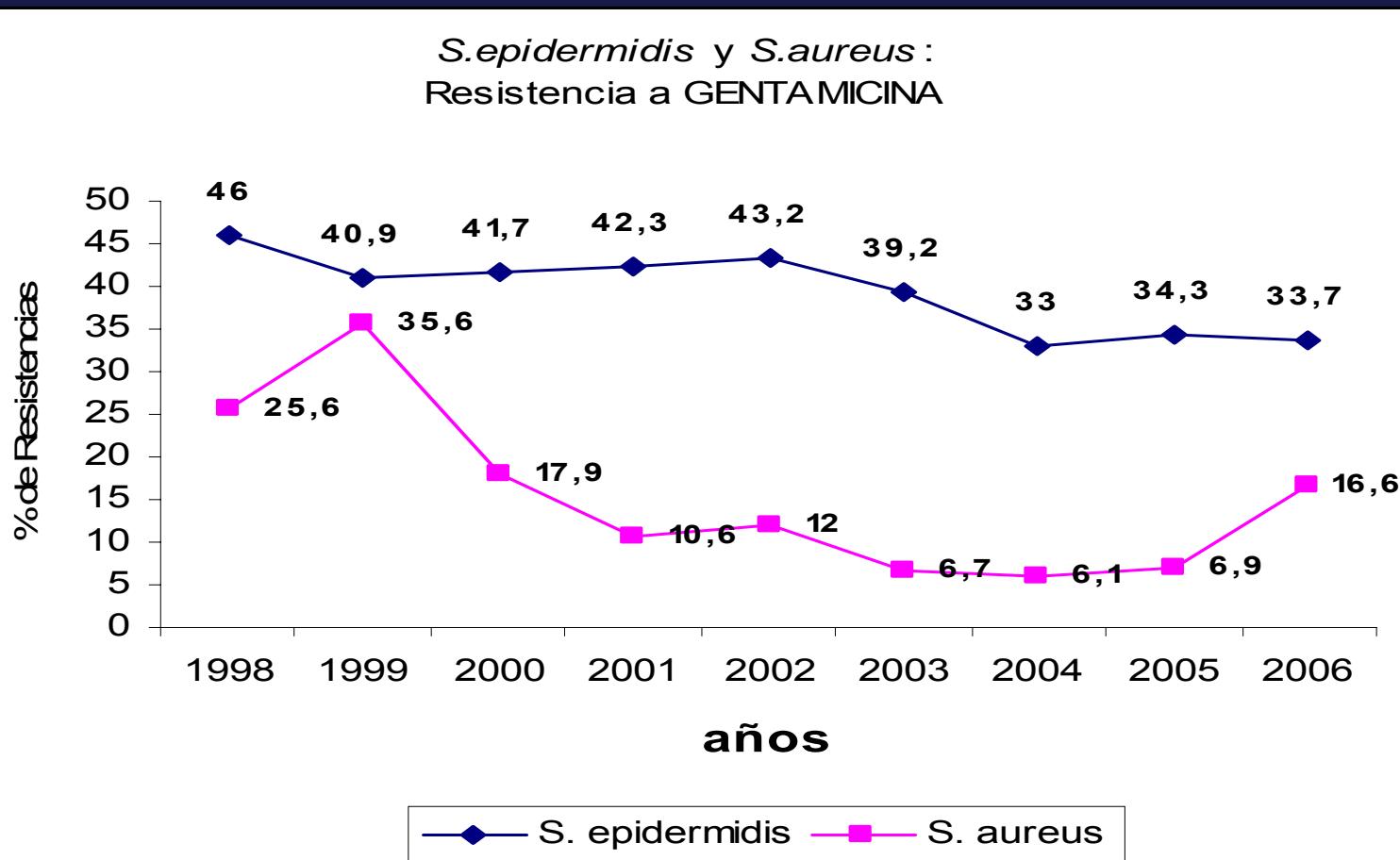
en estudio multicéntrico de 31 hospitales españoles:

28 %

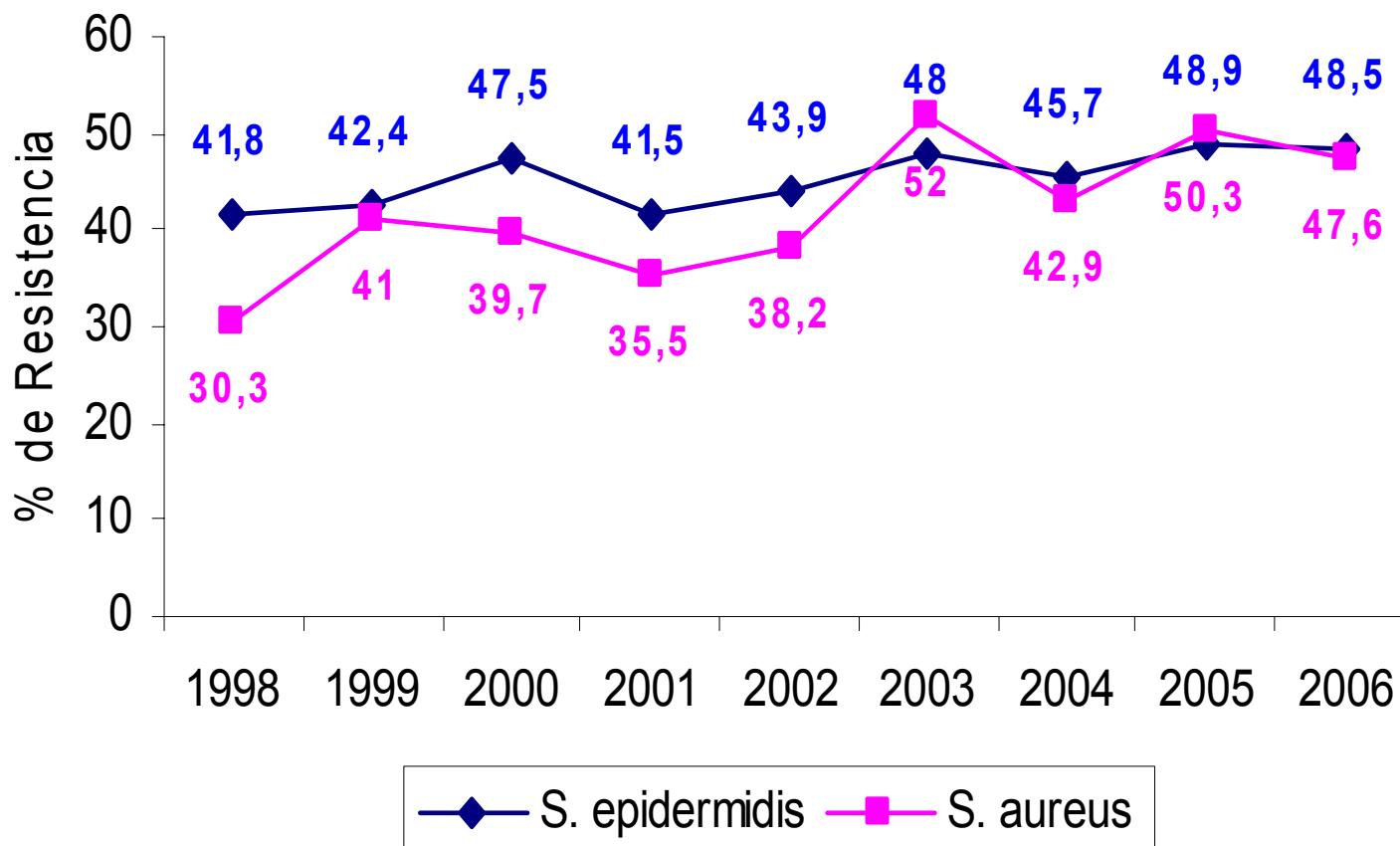
CALE :

años	2004	2005	2006
Resistencia	32.4 %	44.3 %	42.1%

Destaca el incremento del porcentaje de resistencia de *S. aureus* a GENTAMICINA



S. epidermidis y S. aureus :
Resistencia a CIPROFLOXACINO



***S. aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad: CA SAMR**

La multirresistencia ha traspasado los límites hospitalarios.....

Palaventino E. Community-acquired methicillin resistant
Staphylococcus aureus infections. Clin Lab Med 2004; 24:403-18

CA MRSA

-Son cepas **genéticamente diferentes** de las hospitalarias: el resultado de la INCORPORACIÓN del elemento *mec* en clones de SAMS, y NO de la dispersión de clones hospitalarios.

-Con mecanismos de **virulencia** como la **leucocidina de Panton-Valentine (PVL)**

-En general, **sensibles al resto de antimicrobianos** (algunas resistentes a ciprofloxacino, pero sensibles a gentamicina).

Enright MC *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 7687-92.

	CA - MRSA	HA - MRSA
Grupos de riesgo	Niños, atletas, soldados, presos, ADVP, homosexuales	Hospitalización prolongada. Diabetes. Hemodiálisis, Tratamientos antibióticos previos, CVC, Ingreso en UCI.
Toxina Panton -Valentine	Frecuente	Rara
Patrón de Resistencia	Habitualmente sólo a β-lactámicos	Multirresistencia frecuente
Síndromes clínicos	- Infección piel y partes blandas. - Neumonía necrotizante post-influenza.	Infección nosocomial: neumonía, ITU, BRC, IHQ.

CA - *S. aureus*. (Atención Primaria León).

% de Resistencia a:	Año 2004	Año 2005	Año 2006
Oxacilina	34	22.6	20.5 
Eritromicina	20.3	20.7	12.5 
Ciprofloxacino	38.3	30	14.7 
Gentamicina	13.3	10.8	5.6 
Cotrimoxazol	-	1.4	- 

CA - *S. aureus*. (A. P. León).

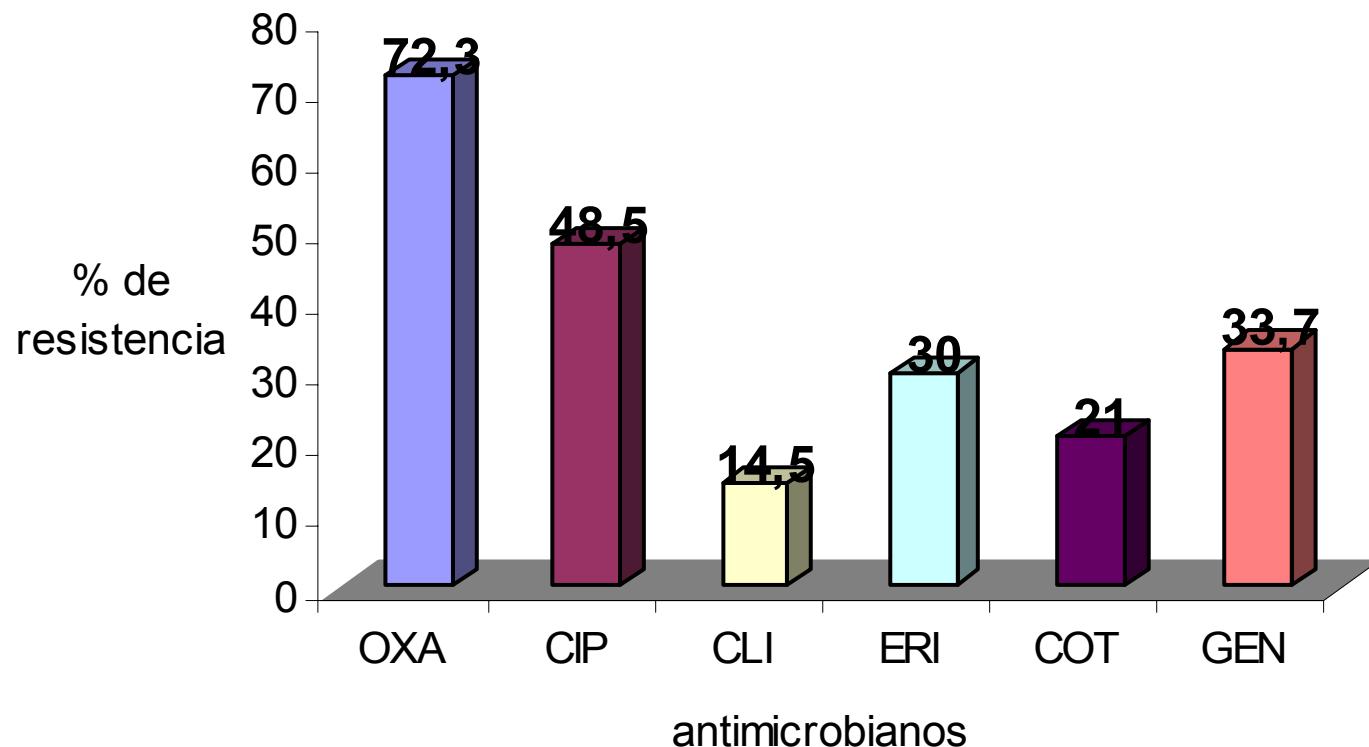
Tipo de muestra donde se aisla con mayor frecuencia y resistencia más destacable:

Predominio de resistencia antimicrobiana a:

- **Exudado de herida:** Meticilina, Macrólidos , Quinolonas.
- **Exudado de úlcera:** Macrólidos , Quinolonas.
- **Orina:** Quinolonas.
- **Exudado ótico:** Macrólidos.

S. epidermidis 2006

S. epidermidis . Año 2006. CALE



SCN (*Staphylococcus Coagulasa Negativa*)

SCN presentan un mayor grado de
MULTIRRESISTENCIA
que *S. aureus*

Livermore DM. Int J Antimicrob Agents 2000; 1: S3 -10

SCN (Staphylococcus Coagulasa Negativa)

Meticilín-resistencia: > 80 %

Biedendach DJ *et al.* SENTRY. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 50: 59-69.

CALE 2006: SEMR 72.3 %

SCN (*Staphylococcus Coagulasa Negativa*): SENSIBILIDAD DISMINUÍDA A TEICOPLANINA.

España 1996: 1º cepa. Cercenado E et al., J Clin Microbiol 1996; 34: 1765-8

VIRA 2004. Bacteriemias por SCN con sensibilidad disminuída a Tecoplanina: **35%**

VIRA: Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos. Grupo de trabajo español multicéntrico.



Resistencia a MACRÓLIDOS.

Fenotipos de Resistencia

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae

A. MECANISMOS DE RESISTENCIA A MACRÓLIDOS

**1A. Modificación de la diana:
metilación del grupo N6 amino un
residuo de adenina en el 23S rRNA.**

genes *erm*

Resistencia cruzada a macrólidos, lincosaminas y estreptograminas.

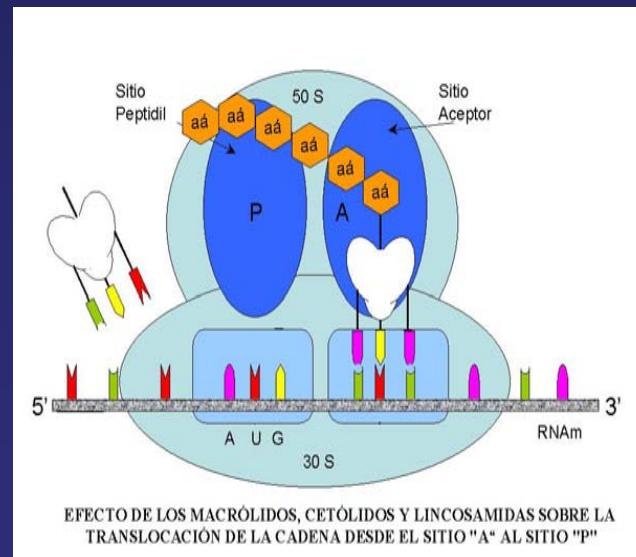
**2A. Bombas de expulsión.
genes *mef***

Codifican proteínas asociadas a membrana.

**3A. Inactivación enzimática del
antibiótico**

Esterasas, hidrolasas,etc...

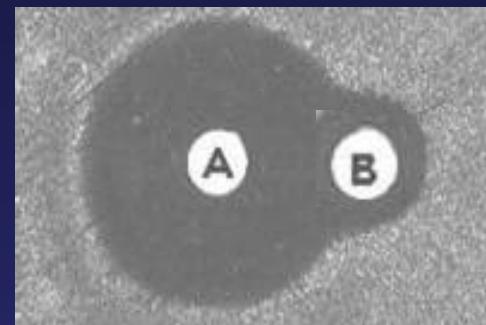
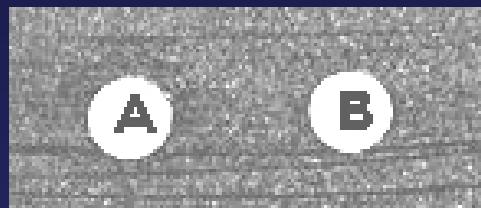
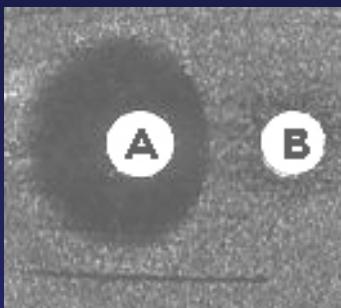
Grupo MLS_b:
Macrólidos
Lincosaminas
Estreptograminas b



B. FENOTIPOS DE RESISTENCIA A MACRÓLIDOS

Método: Difusión doble disco- placa con eritromicina y clindamicina

(Seppälä H, Nissinen Q, Yu, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin resistance *Streptococcus pyogenes* in Finland. J Antimicrob Chemother 1993; 32: 885-91.)



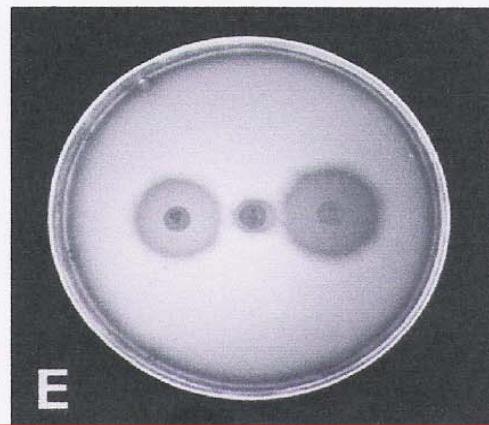
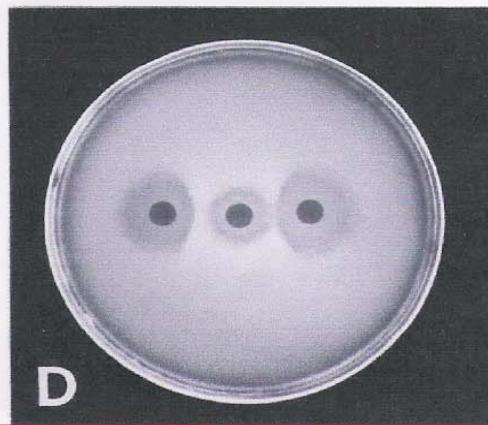
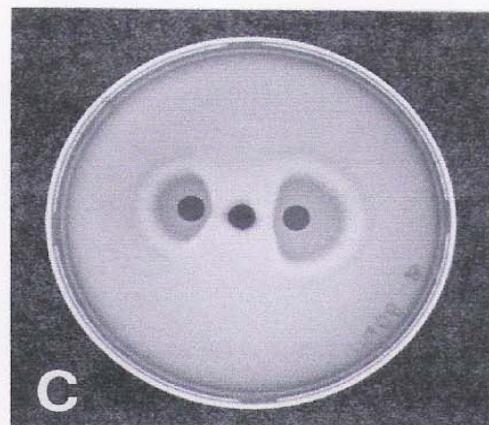
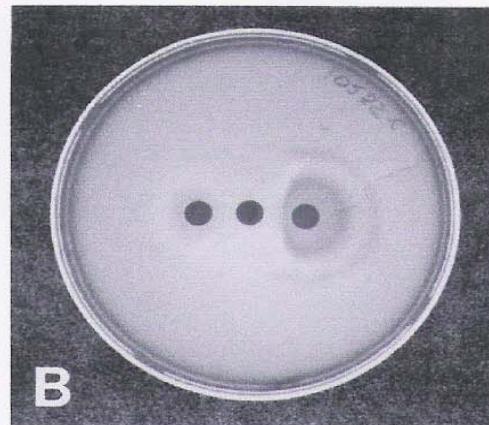
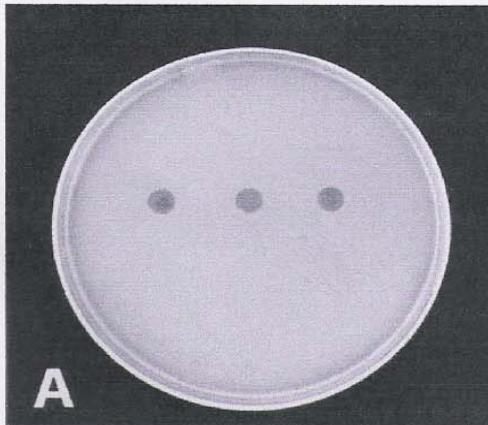
iMLS_B: Eritromicina induce resistencia a clindamicina

cMLS_B: Resistencia a clindamicina y eritromicina (*erm* se expresa completamente)

M: La resistencia a eritromicina (bomba gen *mef*) no afecta a clindamicina

A: Clindamicina

B: Eritromicina



Fenotipos de Resistencia:

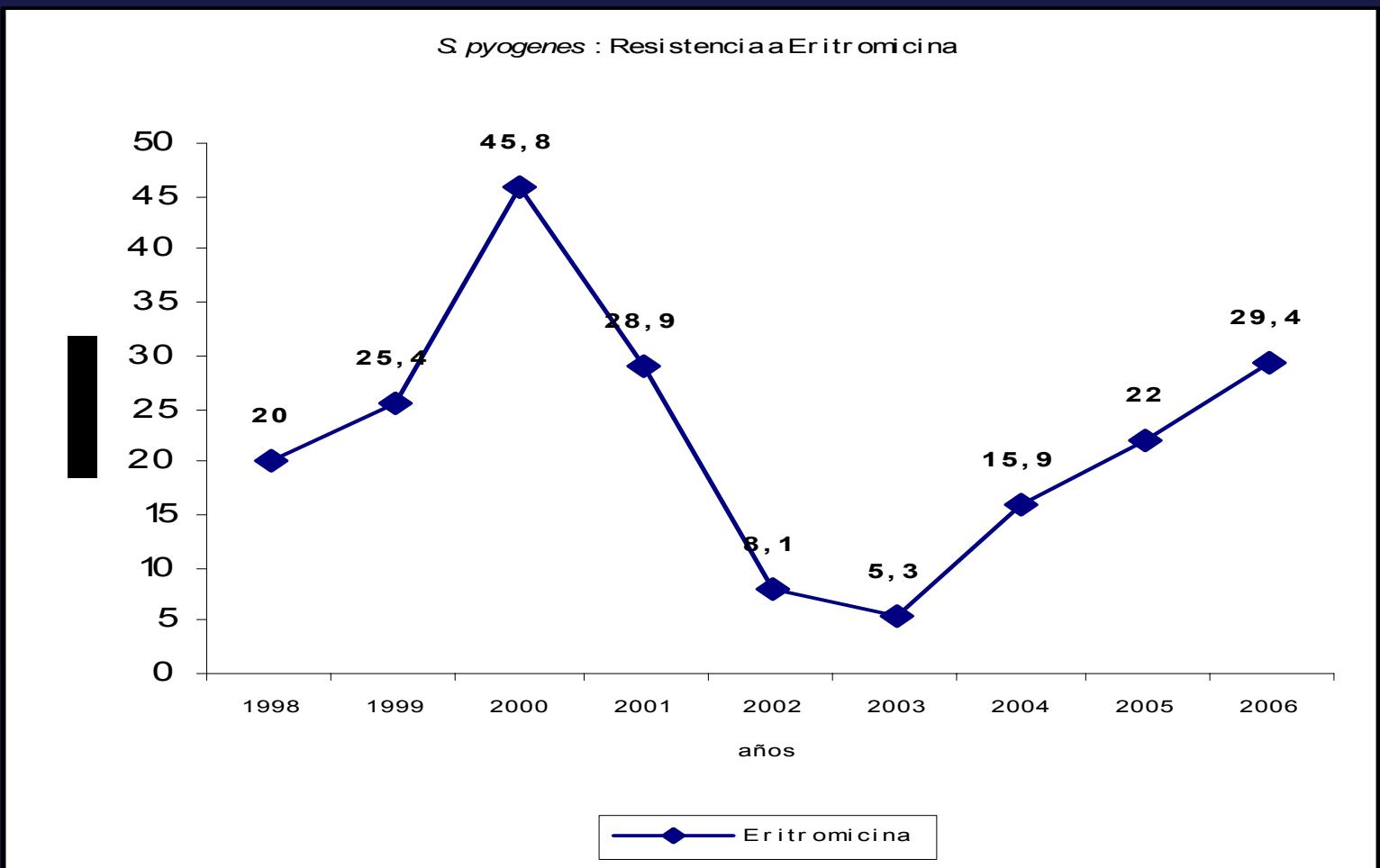
- A. cMLS**
- B. iMLS-A**
- C. iMLS-B**
- D. iMLS-C**
- E. M**

Giovanetti E et al.,: Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1935-1940.

Fenotipos y subtipos iMLS de *S. pyogenes* Resistentes a eritromicina .

Espiramicina (100µg) Eritromicina (30 µg) Clindamicina (10 µg)

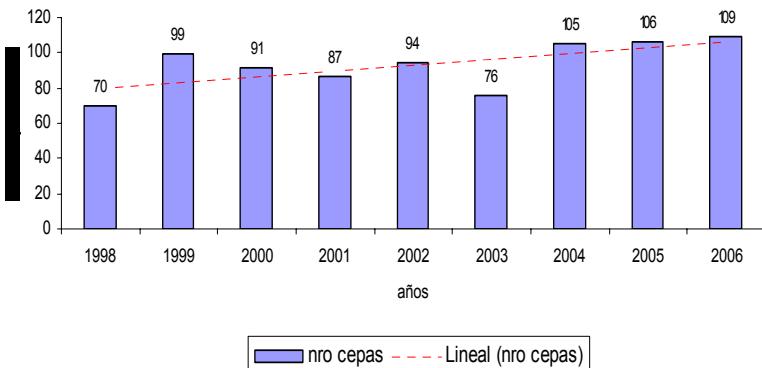
Streptococcus pyogenes Resistencia a MACRÓLIDOS



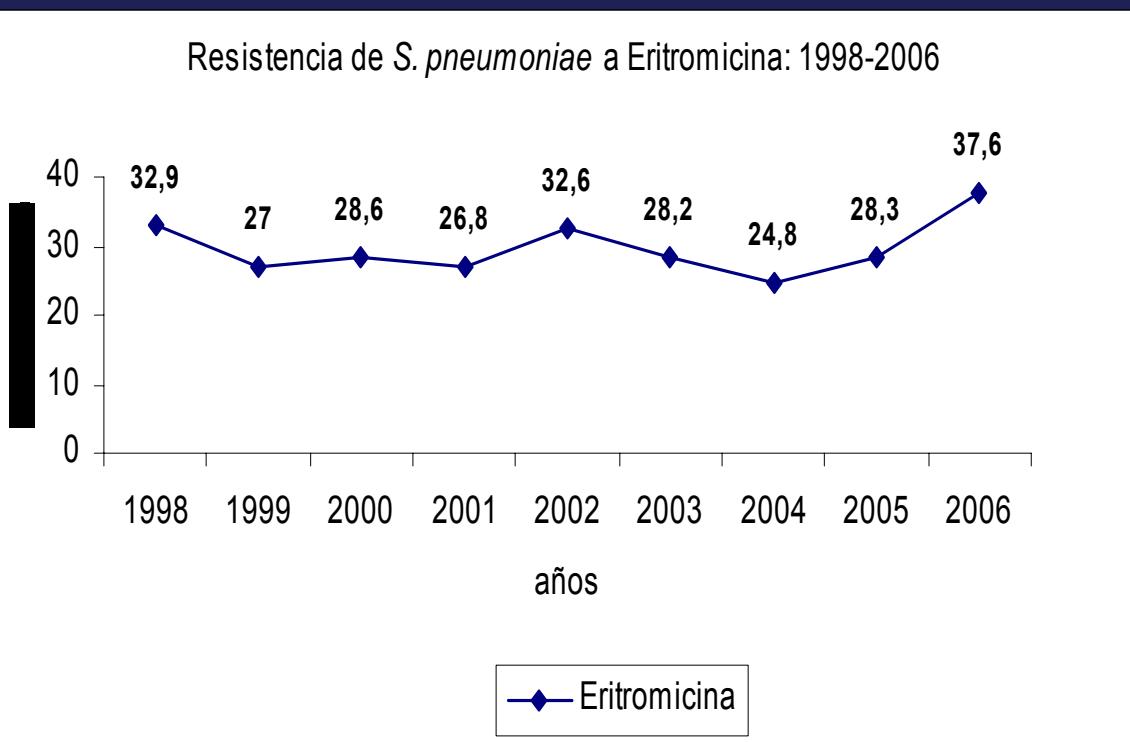
S. pyogenes

Fenotipos de Resistencia a Macrólidos

	MLS (gen <i>erm</i>)	M (gen <i>mef</i>)	Ninguno
18 meses: 01/05/2004 - 31/10/2005	7.9 %	9.9 %	78.5 %
Año 2006	19.3 %	10.1 %	70.6 % ▼

S. pneumoniae (1998-2006)

Streptococcus pneumoniae: Incidencia Resistencia a MACRÓLIDOS

Resistencia de *S. pneumoniae* a Eritromicina: 1998-2006

S. pneumoniae. Fenotipos de Resistencia a Macrólidos

	MLS (gen erm)	M (gen mef)	Ninguno
18 meses: 01/05/2004-31/10/2005	26.9%	1.7 %	71.3 %
año 2006	▼ 23.9%	▲ 13.6 %	62.4 % ▼

La Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a MACRÓLIDOS varía según factores geográficos

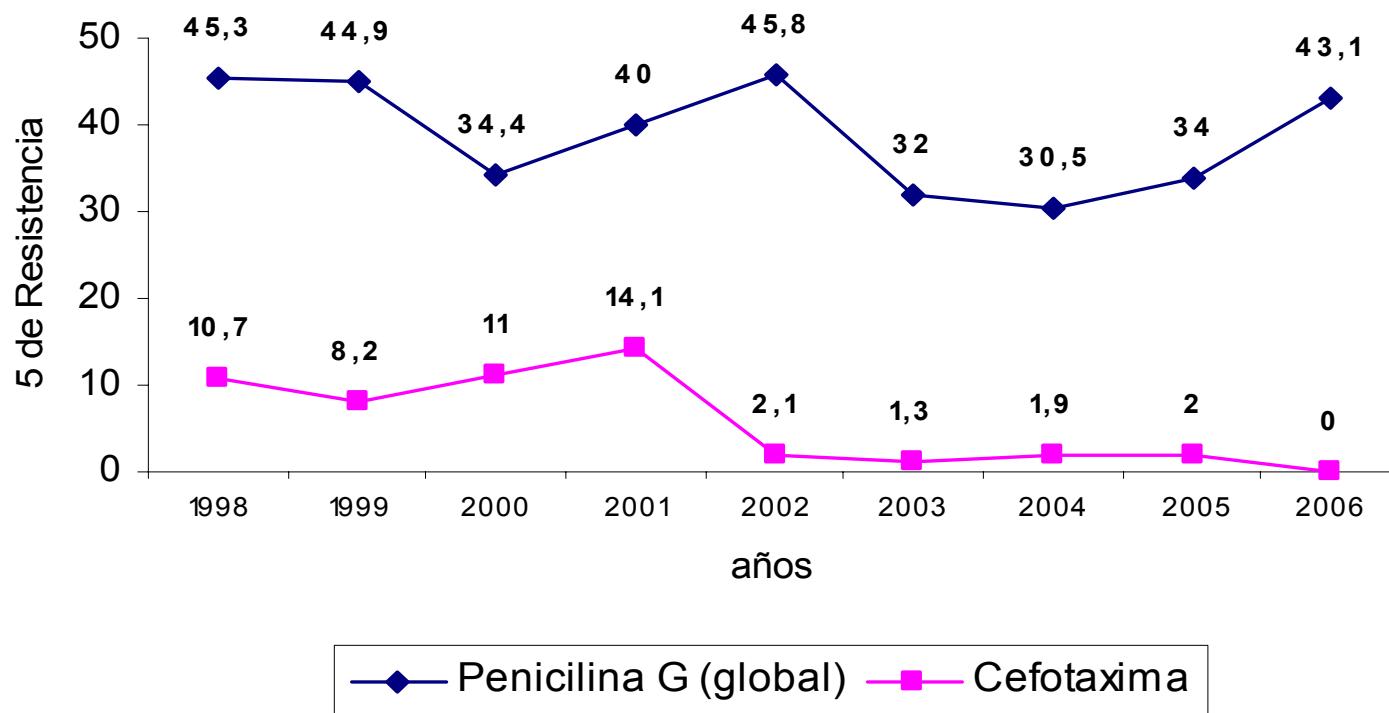
EUROPA	USA
<i>erm</i>	<i>mef</i>

Farrell DJ et al., Emerg Infect Dis 2005; 11: 851-8.

Actualmente, incremento de ambos : *ermB* y *mefA*, lo que contribuye al incremento del nivel de Resistencia y de su diseminación.

Streptococcus pneumoniae RESISTENCIA A PENICILINA y Cefotaxima.

Evolución de la resistencia de *S. pneumoniae*
a Penicilina G y Cefotaxima
en 9 años: 1998-2006.



**Resistencia de
S. pneumoniae
a Penicilina G
en el año 2006:**

**Global:
43.1 %**

Bajo nivel o sensibilidad disminuída :

36.7 % (40 pacientes)

Alto nivel (CMI $\geq 2 \mu\text{g/mL}$):

6.4 % (7 pacientes) todos ADULTOS.

S. pneumoniae en muestras INVASIVAS en 2006: Resistencia a Penicilina G y Eritromicina.

Muestra	nro de pacientes: 8 (7.3 %)	CLÍNICA	Penicilina G (μ g/MI) 1 Pen-R y 2 Pen-I 2.8 % del total	Eritromicina
SANGRE	7 (6 adultos y 1 niño)	2 Sepsis + meningitis 1 Sepsis + neumonía 4 bacteriemias 1 meningitis	2 S (0.016) R (2) I (1) I (0.5) 2 S (0.016) S (0.016)	1 R (MLS) 7 S
LCR	3 * (adultos) *Las 3 cepas aisladas en LCR fueron sensibles a Penicilina G y Eritromicina			

***S. pneumoniae*: Resistencia a QUINOLONAS**

(Mutaciones en las regiones QRDR de las topoisomerasas)

CALE 2005: **2.5 %**

CALE 2006: **3.7 %**

Cepas aisladas únicamente de EСПUTO.

PROTEKT. Cantón R *et al.*, J Antimicrob Chemother 2003; 52: 944-52.

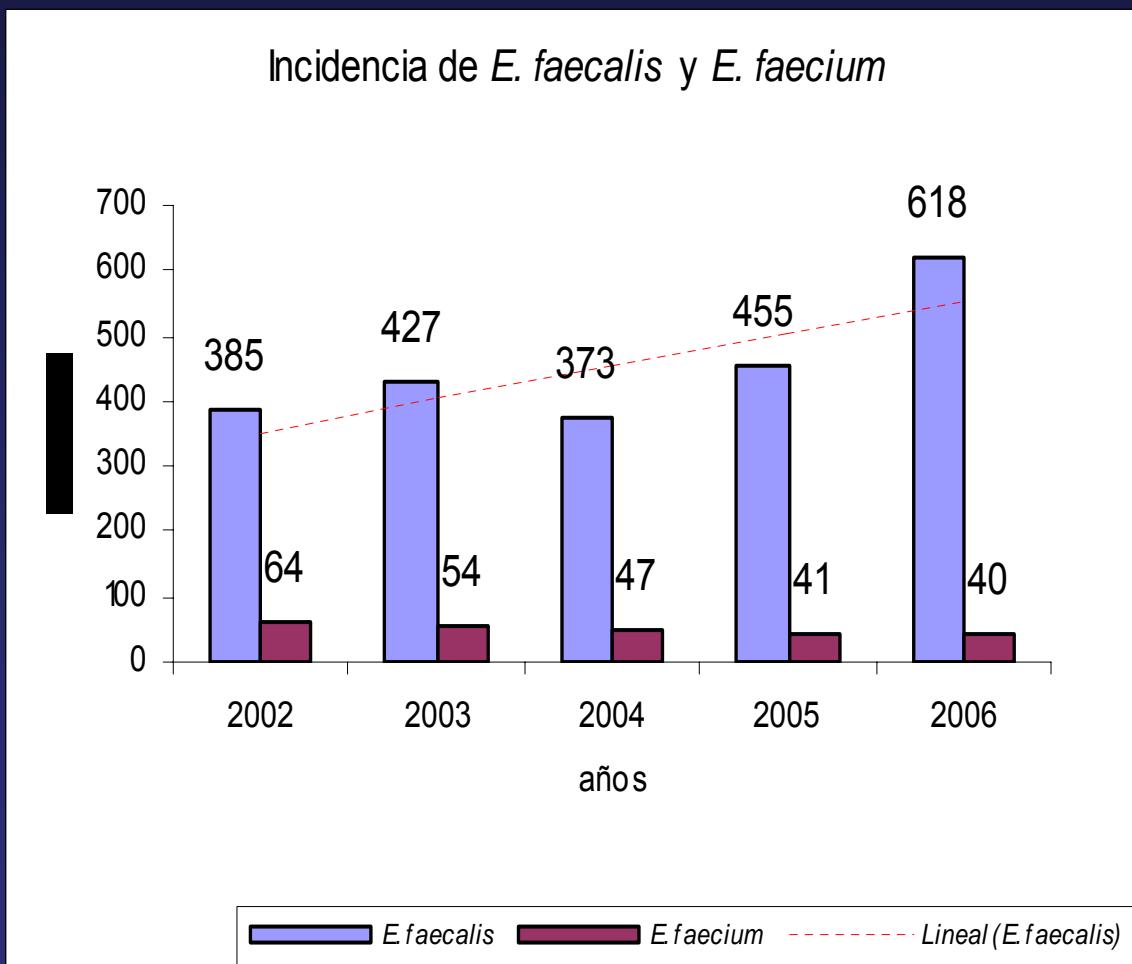
<10 %

SAUCE. Pérez-Trallero E., Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-72

< 5% y con tendencia a disminuir.

EN LA MAYORÍA DE CEPAS, LA R-QUINOLONAS SE ASOCIA CON R-ERITROMICINA Y PENICILINA (60 %): **MULTIRRESISTENCIA.**

E. faecalis y *E. faecium*: Incidencia. Años 2002-2006.



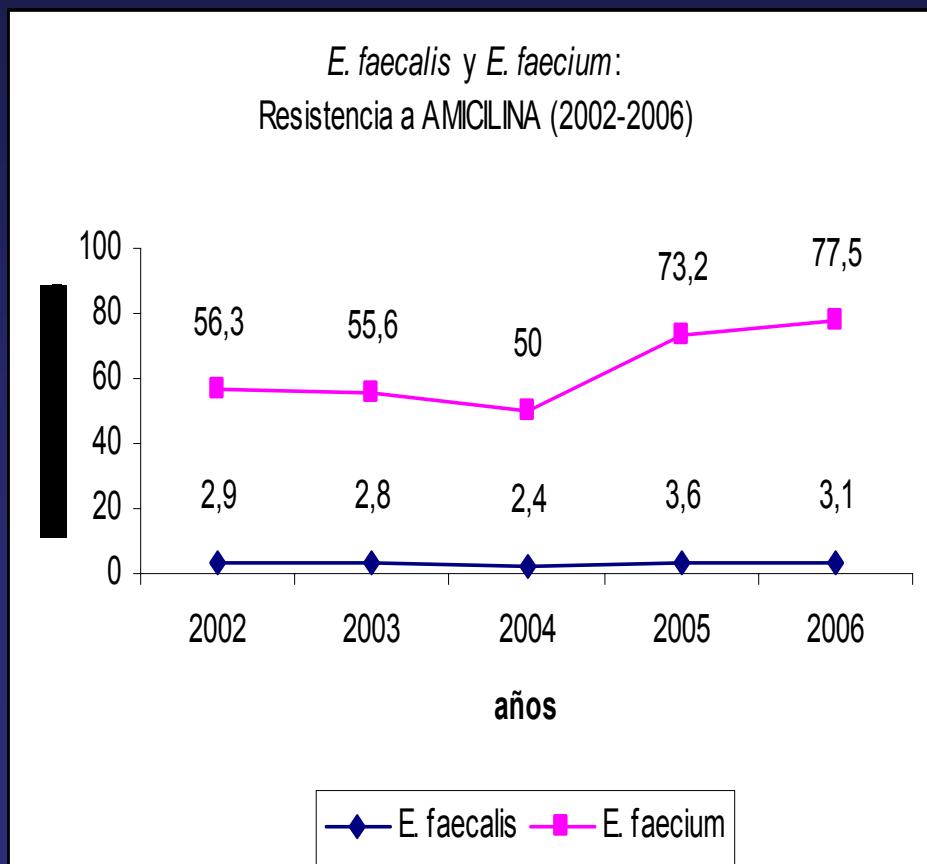
E. faecalis y *E. faecium*: Resistencia a AMPICILINA Años 2002-2006. Tasa global.

EARSS 2005:
R-AMPICILINA en España:

E. faecalis: 0.4 %

E. faecium: 67.4 %

Principal mecanismo de
resistencia a Penicilinas:
Hiperproducción de PBP5 o
mutación de su secuencia.



E. faecalis y *E. faecium*: Resistencia a GLUCOPÉPTIDOS

En España, y la mayoría de países europeos, la resistencia a VANCOMICINA es <3 %, el 92 % mediada por el gen **VanA**

	<i>% de R</i>	<i>Fenotipo</i>	<i>Muestras</i>
<i>E. faecalis:</i>	3.2 %	VanA (100 %))	18 ORINA 2 Infec. PARTES BLANDAS
<i>E. faecium:</i>	25.7 %	VanA (88.9 %) VanB (11.1 %)	4 Infec. PARTES BLANDAS 3 ORINA 1 BACTERIEMIA 1 CVC

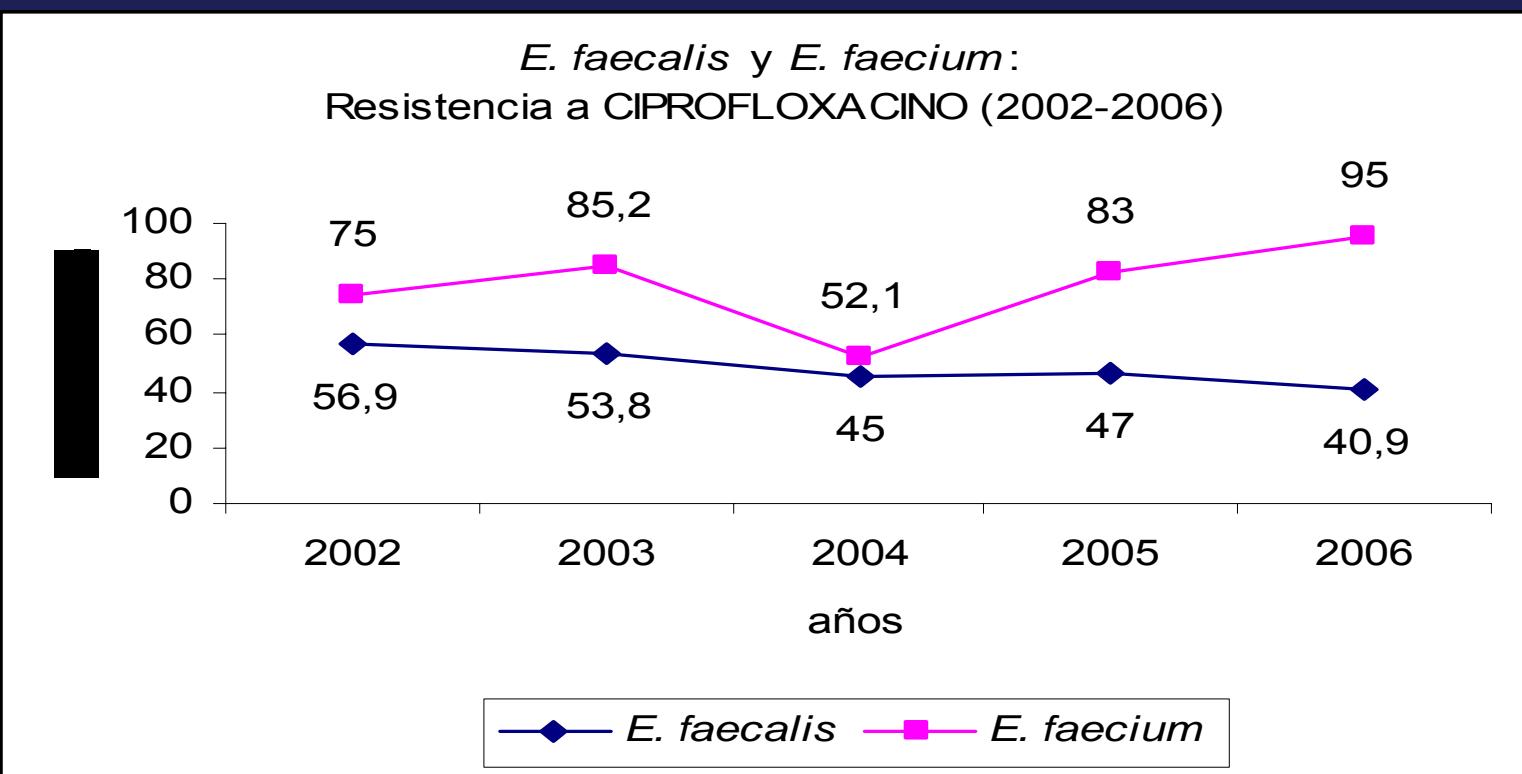
E. faecalis y *E. faecium*: infecciones INVASIVAS

% de Resistencia	CALE 2005	CALE 2006
<i>E. faecalis:</i>		
AMPICILINA	0	0
VANCOMICINA	0	0
<i>E. faecium:</i>		
AMPICILINA	80	66.7
VANCOMICINA	0	16.7
(1 cepa, VanA)		

E. faecalis y *E. faecium*: Resistencia QUINOLONAS

ELEVADA. El **95 %** de las cepas de *E. faecium* Resistentes a AMPICILINA también lo son a CIPROFLOXACINO.

Leavis *et al.* J Clin Microbiol 2006; 44: 1059-64.

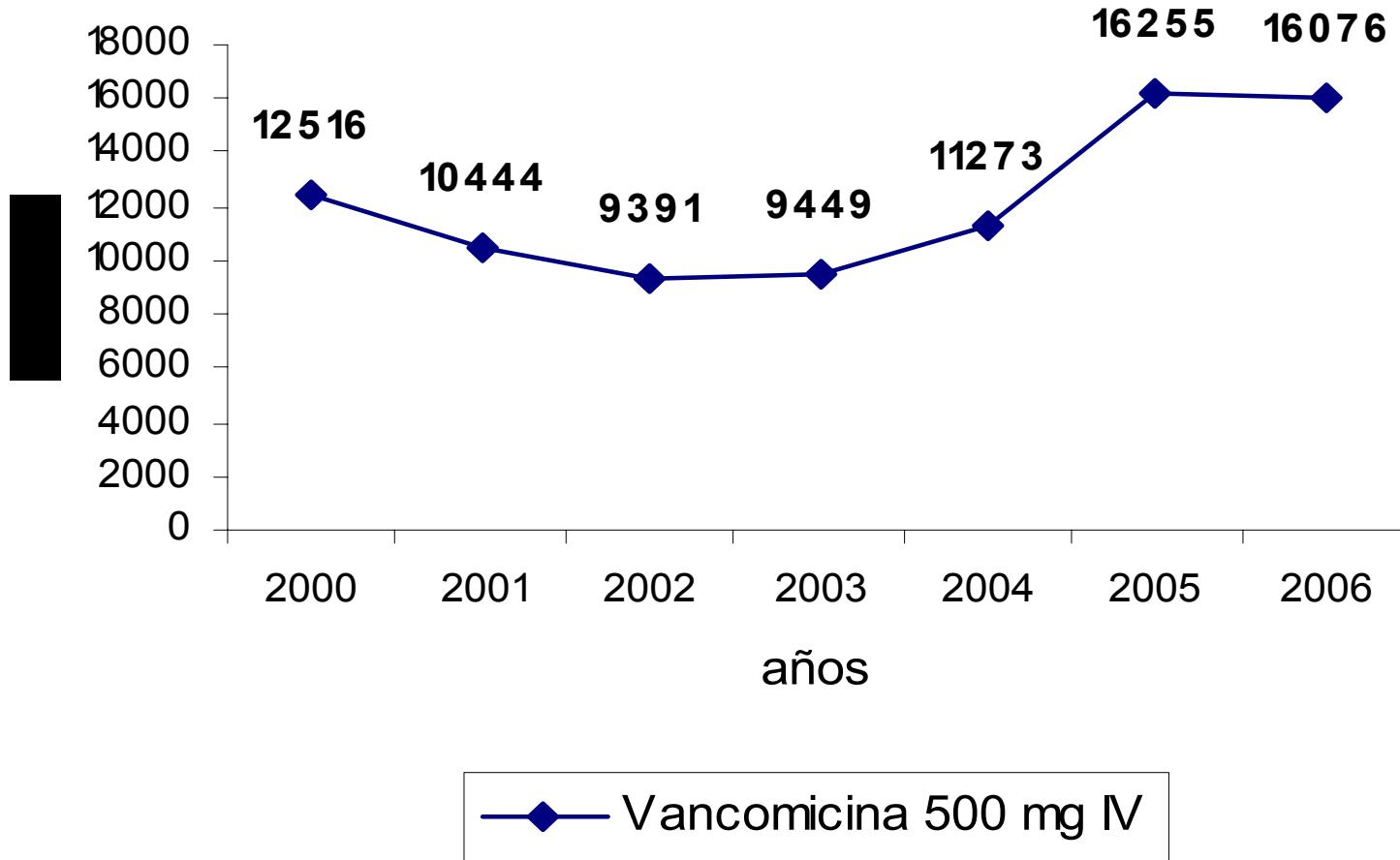


MULTIRRESISTENCIA en Enterococos afecta más a *E. faecium*:

**La mayoría son resistentes a AMPICILINA y con frecuencia
también a eritromicina, quinolonas, aminoglucósidos e
incluso a glucopéptidos**

**Necesidad de ALTERNATIVAS TERAPEÚTICAS
(Linezolid, Daptomicina, Tigeciclina)**

Consumo de Vancomicina



BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS

Problemas de MULTIRRESISTENCIA en Gramnegativos:
Destacan:

- **Betalactamasas transferibles:**
BLEE, Cefamicinas, Carbapenemas.
- **Resistencia a Fluorquinolonas.**

Importancia clínico-epidemiológica de la
coexistencia:

- BLEE + R-Fluorquinolonas.
- Carbapenemasas + R- Fluorquinolonas

E. coli : Importancia del control de la Resistencia antimicrobiana por su alta incidencia tanto en infecciones hospitalarias como de la comunidad.

***E. coli* : porcentajes de Resistencia
(años 2000 a 2006)**

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
AMPICILINA	58.8	58.7	56.6	58.8	57.6	58.5	60.6▲
CIPROFLOXACINO	13.9	15.8	17.8	21	22	25.2	28.2▲
BLEE	1.5	2	1.3	1.7	3.8	4.4	4.8 ▲

***E. coli* con BLEE:** TEM-1, TEM-2, SHV-1, CTX-M,
otras(OXA, PER, VEB,...)
(importancia de la **CTX-M** por su dispersión global, intra- y extra-hospitalaria).

GEIH-BLEE.2000. España :
0.5 %

SMART 2003. Infección intraabdominal:
6.6 %

EARSS 2001-2003. Infección invasiva:
4.1 %

Incremento de *E. coli* con BLEE en la Comunidad

Patrón habitual:

1. ITU.

2. Mujer de edad avanzada, en ocasiones asociada con bacteriemia.

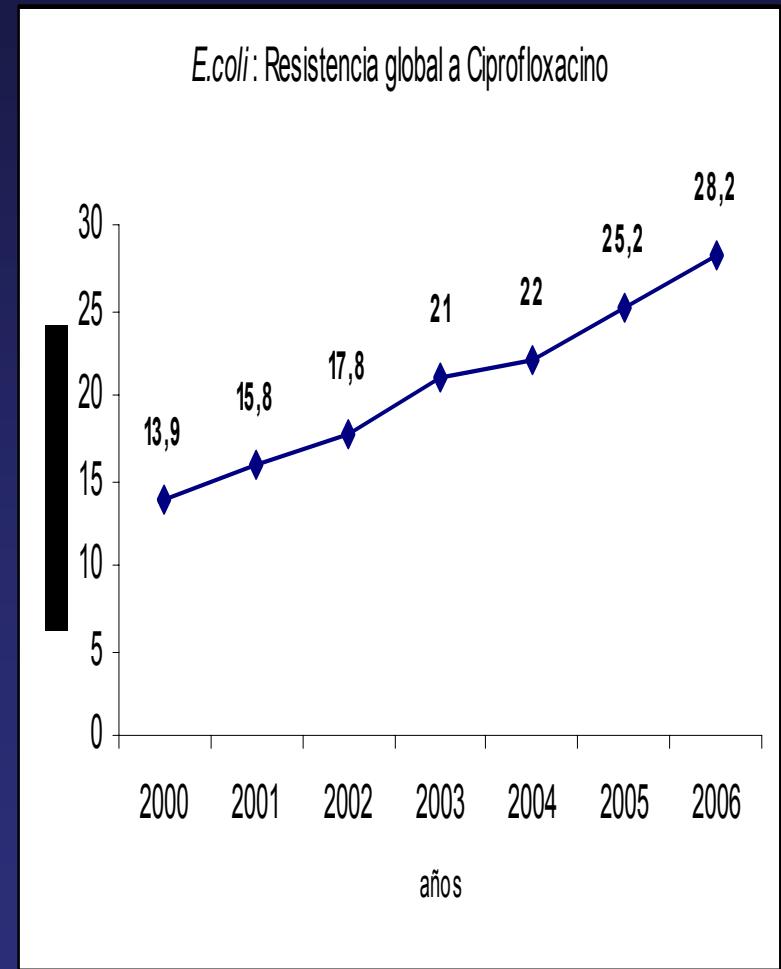
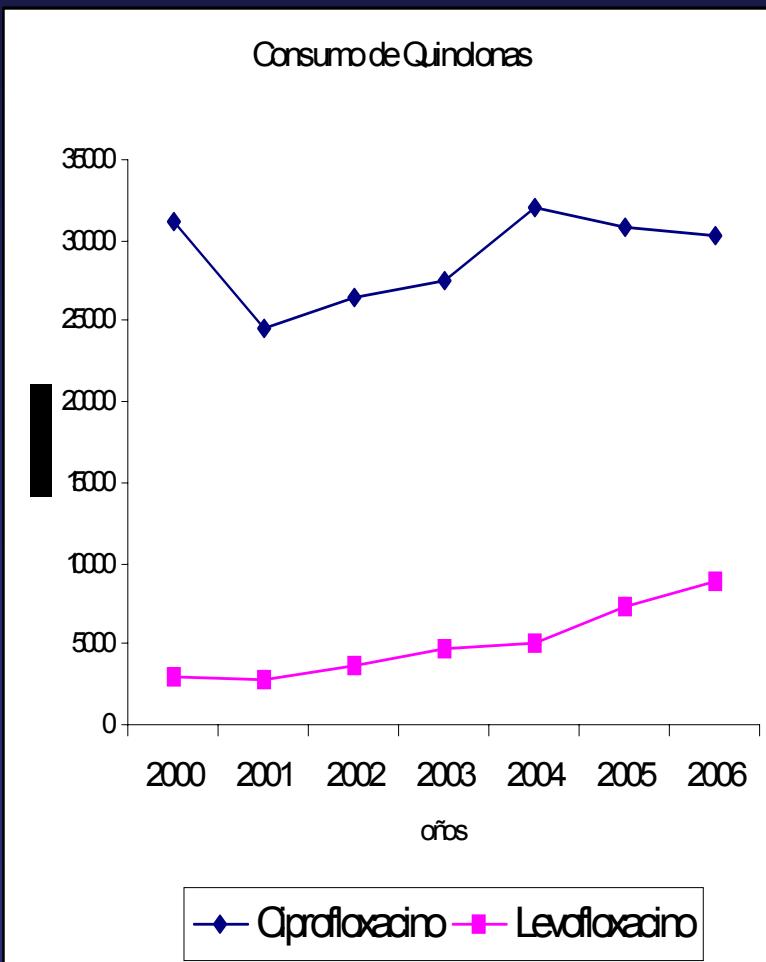
3. Co-resistencia.

Fluorquinolonas, Cotrimoxazol, Aminoglucósidos.

**4. Tratamiento previo con Fluorquinolonas:
Co-selección.**

Consumo de QUINOLONAS (2000-2006)

***E. coli* R-CIP: 28.2%**
(tasa global) en 2006



El porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a
CIPROFLOXACINO se ha **duplicado** en los
últimos 7 años:
del 13.9 % (año 2000) a 28.2 % (año 2006).

E. coli
Resistencia a
CIPROFLOXACINO

EARSS 2005

Hospital 2006

E. coli uropatógenos:

23 %

E. coli uropatógenos:

29.6 %

E. coli invasivos:

28.3 %

E. coli invasivos:

23.9 %

E. coli uropatógeno:

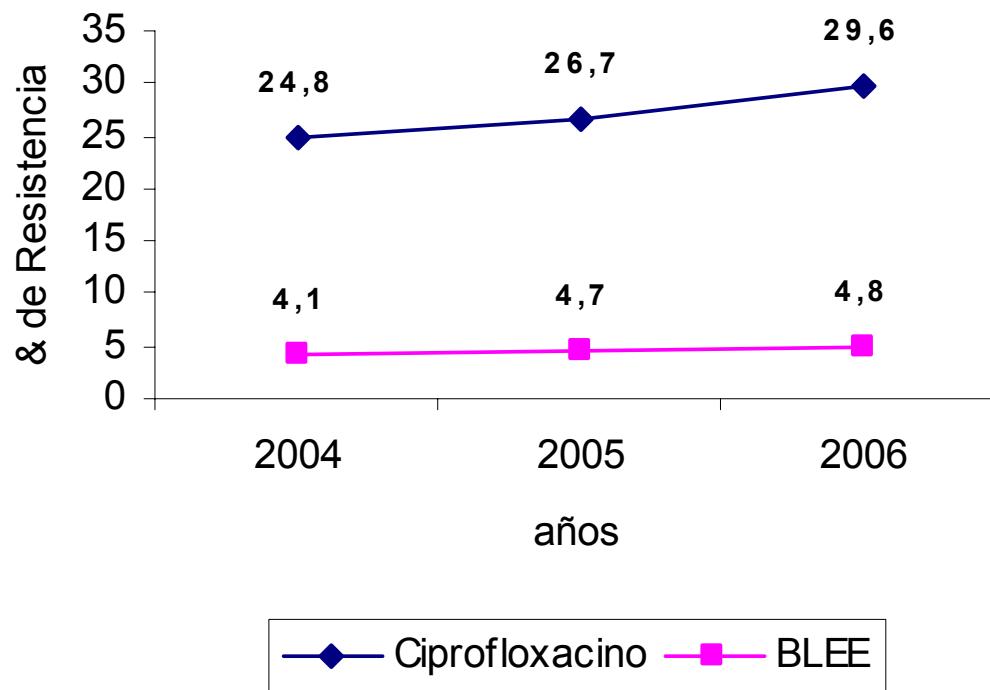
Porcentajes de Resistencia antimicrobiana

<i>E. coli:</i> % de Resistencia.	EXTRAHOSPITALARIO	S. de M. INTERNA	GLOBAL
Fosfomicina	0.7	3.4	2.8
Amox.+Ac Clav.	9.7	13.7	11.4
Cotrimoxazol	31.8	38.2	33.3
Quinolonas	26.8	41.6	29.6
Nitrofurantoína	4.4	9	6.1
BLEE	3.7	7.9	4.8
Gentamicina	7.4	11.2	9.9

E. coli uropatógeno:

Porcentajes de Resistencia antimicrobiana

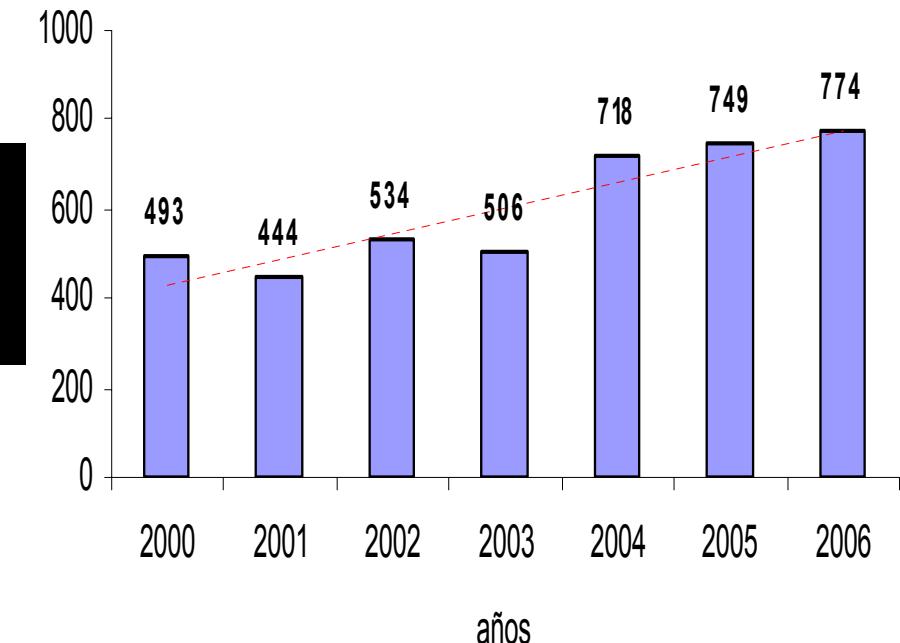
E. coli en ITU:
R a Ciprofloxacino y presencia de BLEE



Al menos, un **1/3** de las cepas de *E. coli*
tanto INVASIVO como UROPATÓGENO,
presentan resistencia a **Cotrimoxazol**.

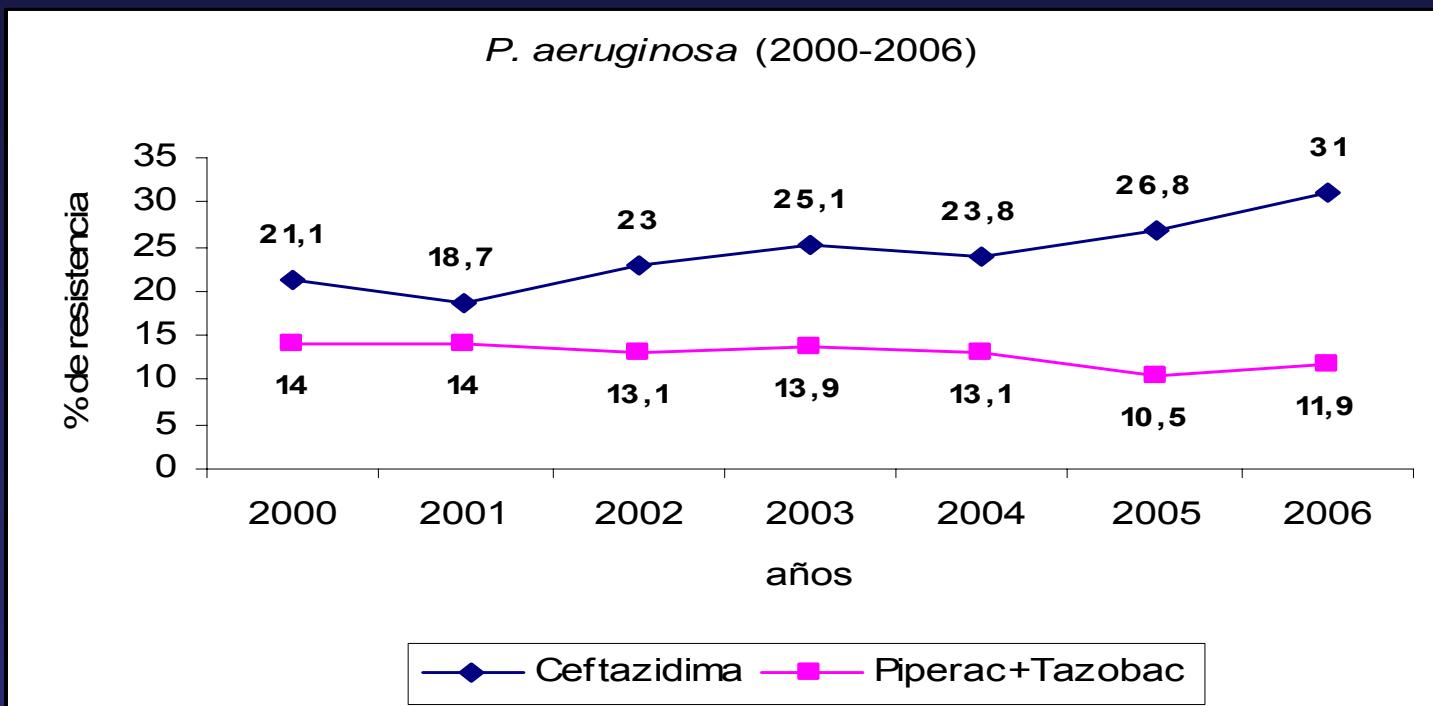
Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa: incidencia en 7 últimos años



**Incremento del 3.3 %
en relación con
año anterior y
del 57 % en 7 años.**

Pseudomonas aeruginosa



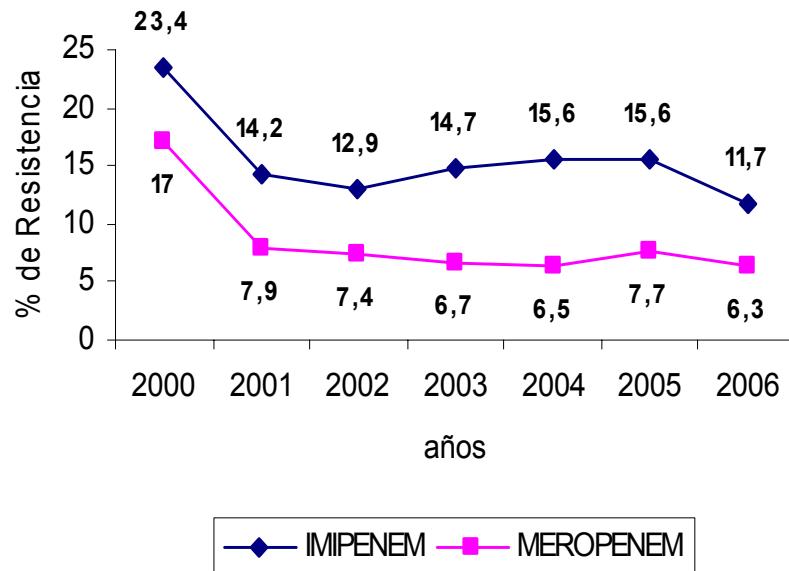
Incremento progresivo de la resistencia de *P. aeruginosa* frente a **Ceftazidima** (4.2 %) en el último año y de un **10 %** en los últimos 7 años.

Pseudomonas aeruginosa

Resistencia a Carbapenemas



P. aeruginosa: Resistencia a carbapenemes

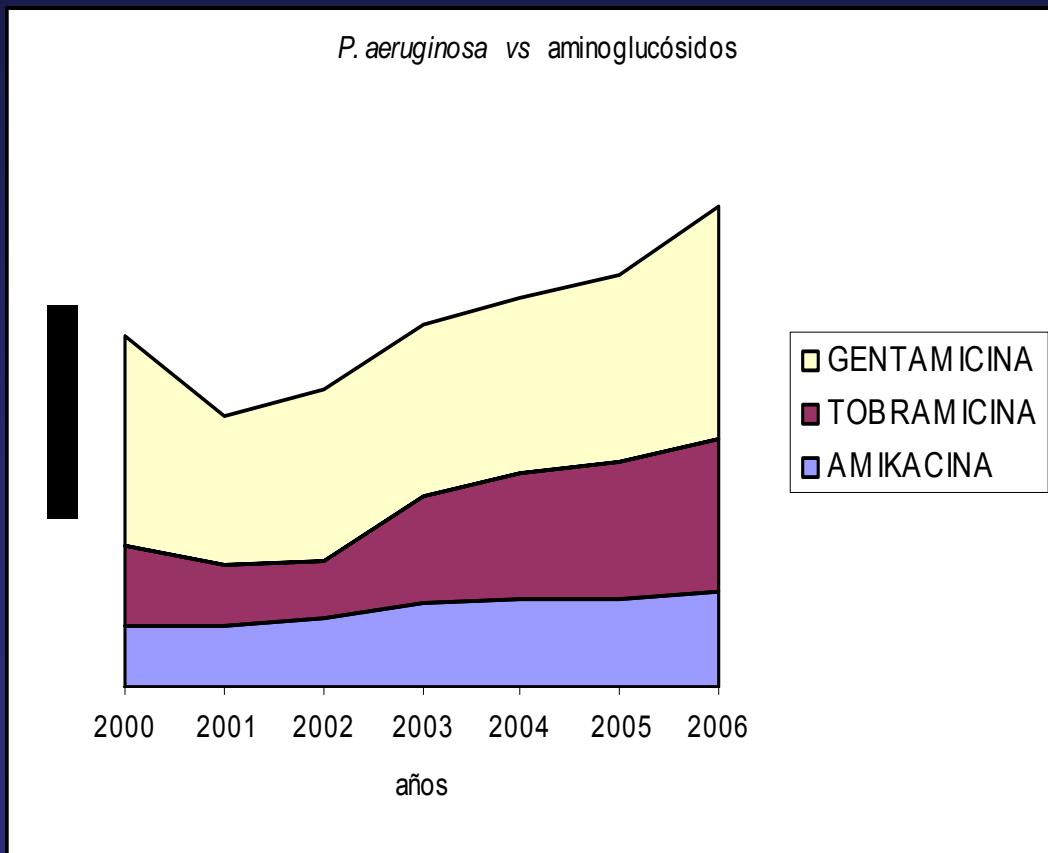


Infecciones invasivas por *Pseudomonas aeruginosa*.
EARSS 2005: 17.1 %.
CALE 2006: 3.3 %

Pseudomonas aeruginosa

Estudio multicéntrico nacional. Rev Esp Quimioter 2003; 16 : 41-52.

AMIKACINA: 1/10 TOBRAMICINA: 1/10 GENTAMICINA: 1/3



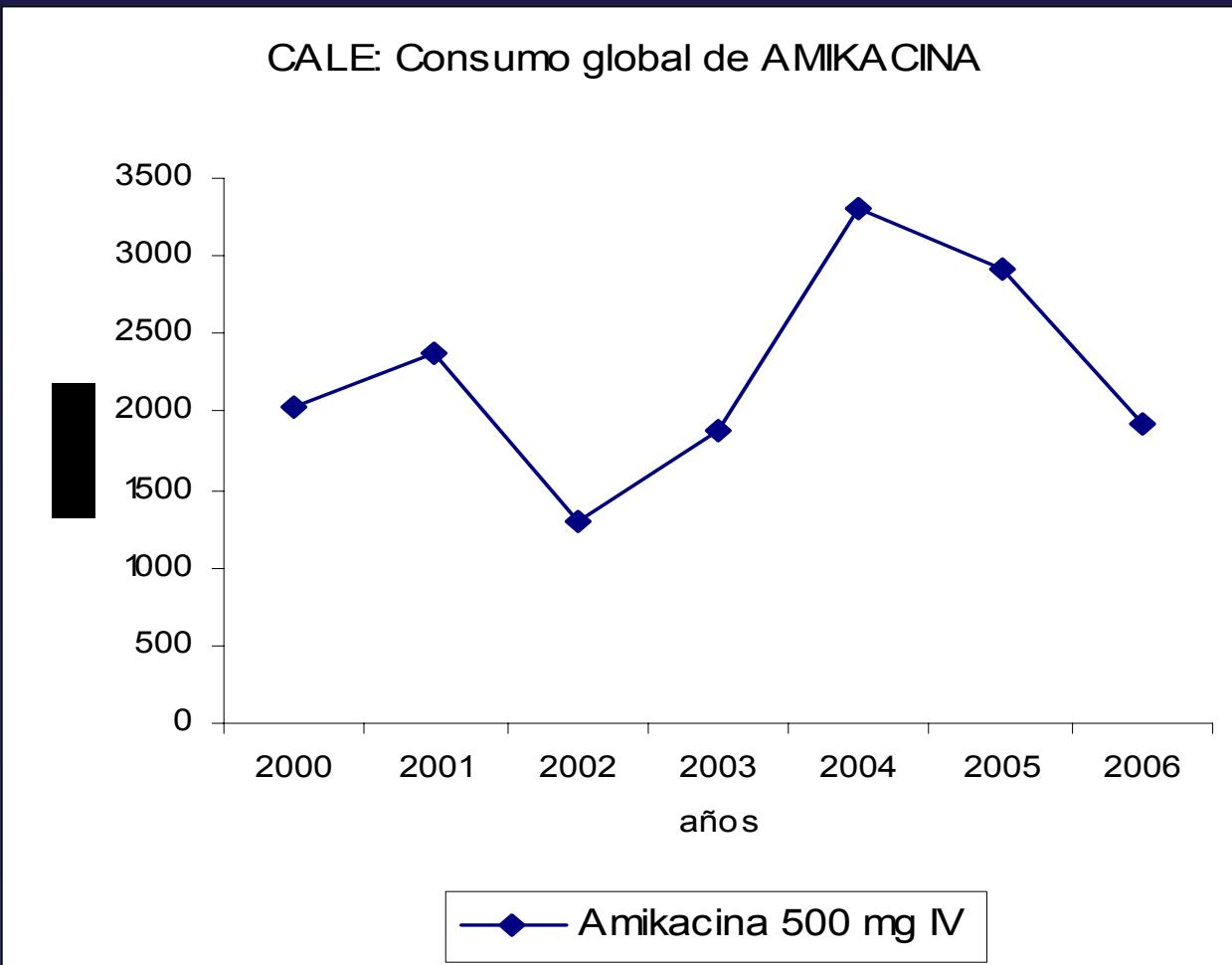
Cepas con Resistencia a
AMINOGLUCÓSIDOS
en 2006:

AMIKACINA: 1/5

TOBRAMICINA: 1/3

GENTAMICINA: 1/2

Pseudomonas aeruginosa



Acinetobacter baumannii

“Paradigma de la multirresistencia”

***** Patógeno importante nosocomial:**

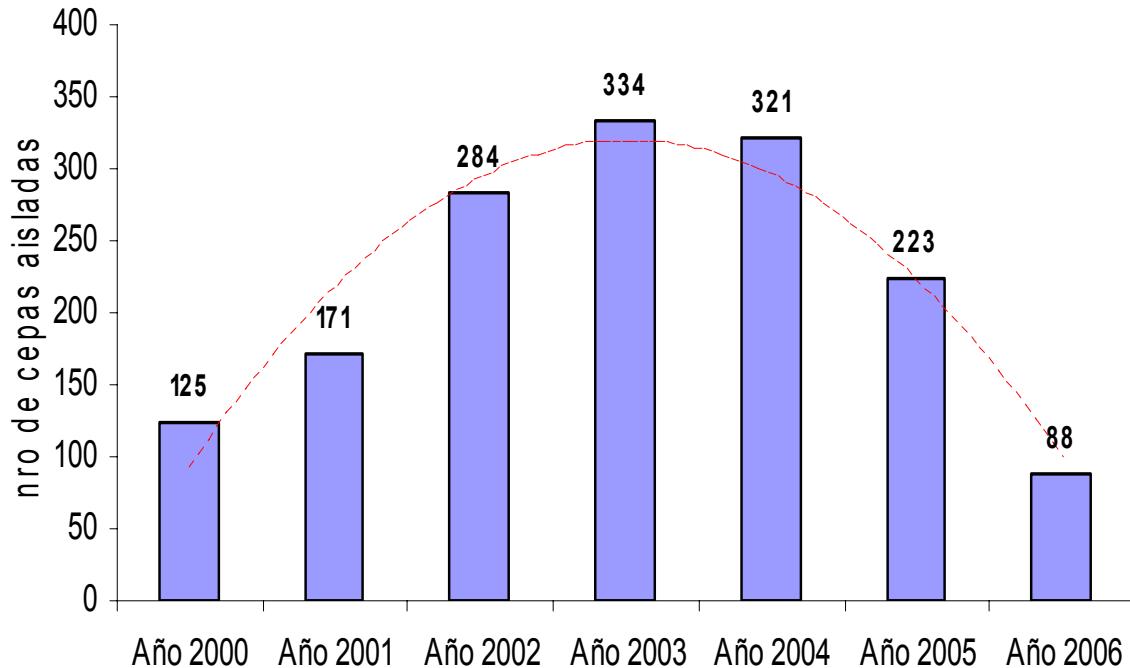
- Brotes epidémicos
- Alto grado de clonalidad.
- Ubicuidad. Supervivencia en medios inertes.

***** Posible presencia de varios mecanismos de resistencia en una cepa:**

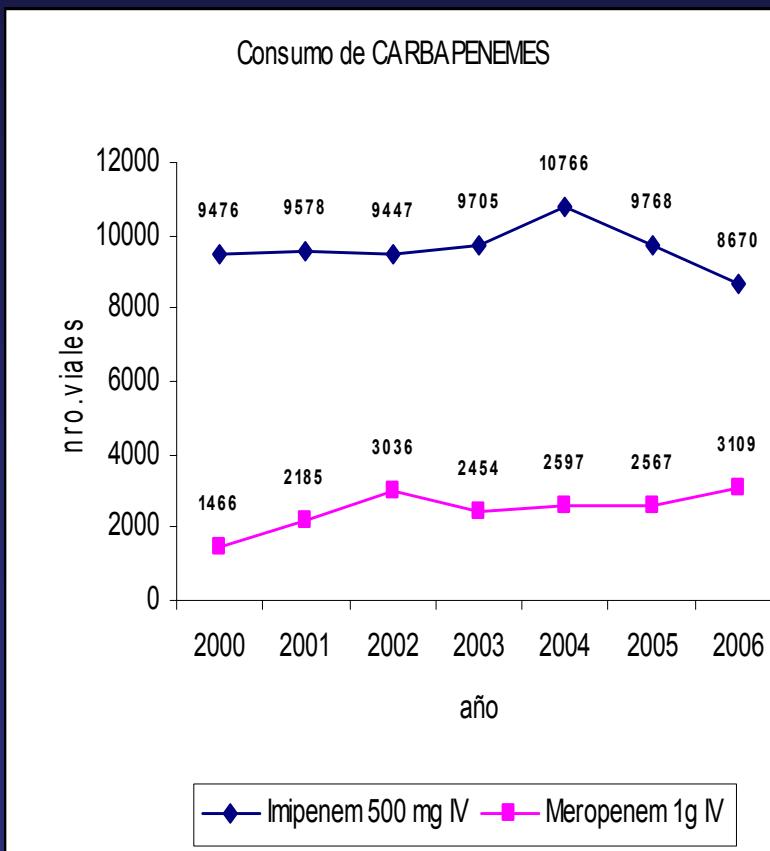
- Incorpora con facilidad ADN exógeno
- Baja permeabilidad intrínseca de su membrana (1^a barrera de acceso al antimicrobiano)

Acinetobacter baumannii

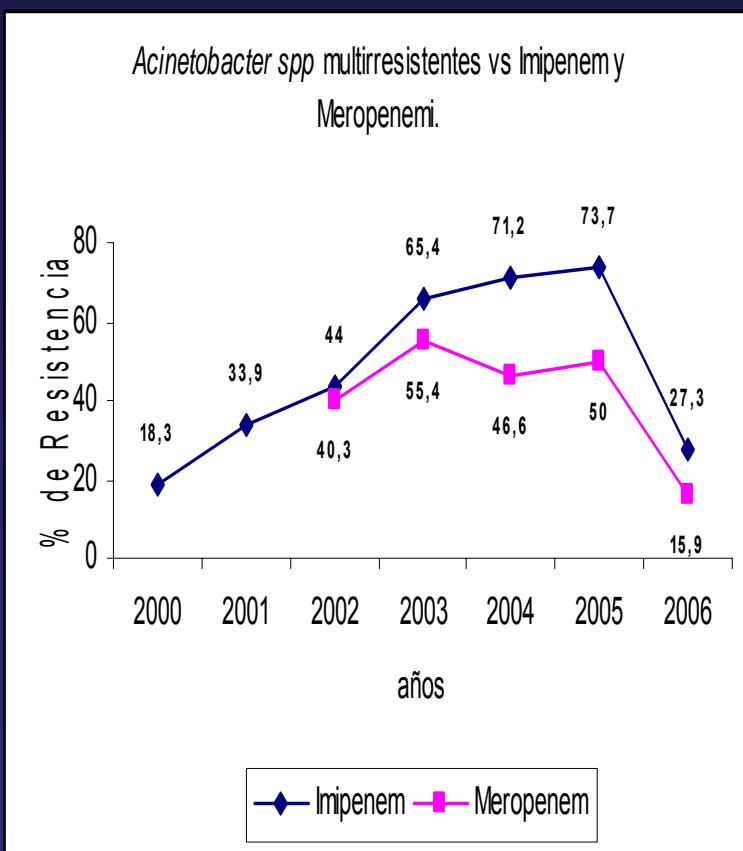
A. baumannii - A. baumannii/haemolyticus



Consumo de Carbapenemas:
Descenso del 19.5 % en los 2 últimos años.

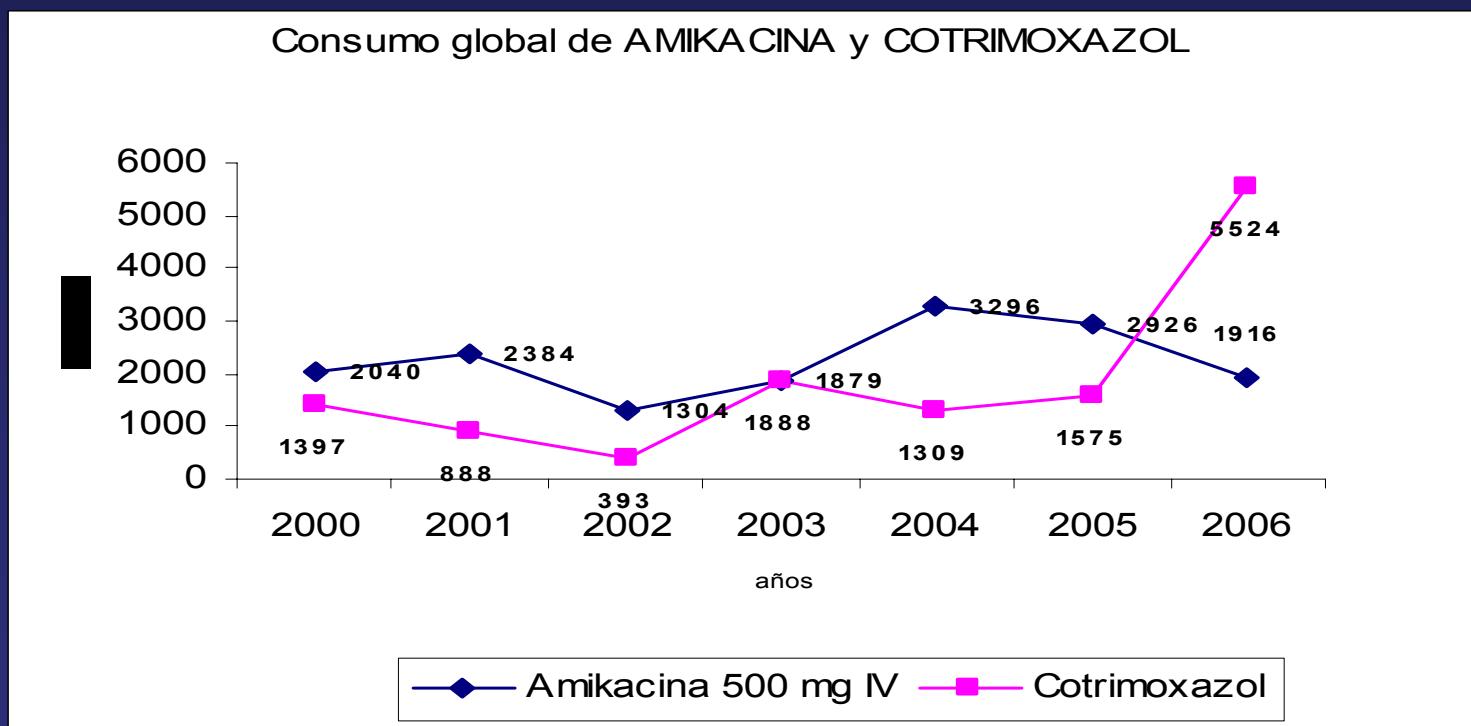


Resistencia de *A. baumannii* a Carbapenemas:
Descenso del 43.9 % en los 2 últimos años



Acinetobacter baumannii

% de Resistencia	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Amikacina	81.2	87.9	88.7	18.7	3.2	26.7	58
Cotrimoxazol	92.6	91	92.5	20.3	3.9	22.1	73.9



Stenotrophomonas maltophilia

Causa principal de su Multirresistencia :
baja permeabilidad de su membrana.

R a BLactámicos: 2 BL intrísecas inducibles. L1 y L2

R a Aminoglucósidos: AAC (6')-I z: responsable de resistencia intrínseca a amikacina y tobramicina.

**** Fenotipo de MULTIRRESISTENCIA**

(2 bombas de expulsión activa: SmeABC y SmeDEF):

- ***Blactámicos,***
- ***Aminoglucósidos,***
- ***Quinolonas,***
- ***Eritromicina,***
- ***Tetraciclina,***
- ***Cloranfenicol***

....e incluso a COTRIMOXAZOL, tratamiento de elección.

Stenotrophomonas maltophilia

Tipo de muestras (origen de la infección en el Hospital) :

Esputo

Infección de Partes Blandas

Orina

Bacteriemias: incremento en el año 2006.

Stenotrophomonas maltophilia

	CALE 2005 N = 101	CALE 2006 n = 66	ESPAÑA*
Ceftazidima	69.3	80.3	50
Ciprofloxacino	61.4	77.3	50
Cotrimoxazol	3	1.5	2

•del Toro MD *et al.* Enferm Infect Microbiol Clin 2006; 24: 4-9.
Estudio multicéntrico español.

Staphylococcus spp:



CONCLUSIONES

- 1. Meticilín-Resistencia: Tasas globales altas y estables.**
Acordes con países de nuestro entorno del Sur de Europa (SAMR 46.2 % y SEMR 72.3 %) y USA (42.1 % SAMR invasivo).
- 2. Multirresistencia: en aumento en ambos pero mayor en SCN.** Se ha duplicado la R a Gentamicina en *S. aureus* (16.6 %).
- 3. CA- *S. aureus*: 20.5 % de SAMR.** Disminución de la incidencia y resistencia antibiótica en nuestro medio. Alerta.
- 4. Sensibilidad disminuida a Teicoplanina: 10.2 % de bacteriemias por SEMR.** Efecto negativo de la presión antibiótica en pacientes de riesgo.

S. pyogenes:



CONCLUSIONES

1. El 96.7 % de procedencia Extrahospitalaria, de exudados faringoamigdalares.
2. Incremento en la tasa de Resistencia a Eritromicina: 29.6 %. Cambio en el fenotipo predominante: MLS_b .
3. Importancia de conocer el fenotipo de resistencia a macrólidos (técnica de difusión disco-placa), tanto en *S. pyogenes* como en *S. pneumoniae*, *Staphylococcus spp*, o corinebacterias para determinar la sensibilidad “in vivo” a Clindamicina. (Tratamiento de infecciones por cepas productoras de exotoxinas)
4. Ausencia de Resistencia a Quinolonas.

S. pneumoniae:



CONCLUSIONES

- 1. Incremento de Resistencia a Eritromicina:
37.6 % a expensas de ambos fenotipos, M y MLSb,
aunque continúa predominando el MLSb.**

- 3. Incremento de Resistencia a Penicilina: tasa global: 43.1%
(36.7 % de bajo nivel y 6.4 % de alto nivel).**

- 3. Baja Resistencia a Quinolonas, 3.7 %, y en muestras
respiratorias pero asociada a MULTIRRESISTENCIA.
Necesidad de alternativas terapeúticas.**

Enterococos:



CONCLUSIONES

1. La mayoría de *E. faecium* son R-Ampicilina (77.5 %) y con frecuencia MULTIRRESISTENTES.
2. Resistencia a Glucopéptidos: 25.7% en *E. faecium* y 3.2 % en *E. faecalis*. Predominio en orina y del fenotipo vanA.
3. En *E. faecalis* invasivo: No se observó Resistencia a Ampicilina ni Vancomicina.
4. Alta tasa de Resistencia a Quinolonas en ambos.

E. coli:



CONCLUSIONES

1. Resistencia a Ciprofloxacino en progresivo aumento. Se duplicó en 7 años: 28.2 % en el año 2006.
2. BLEE en el 4.8 % (tasa global).
3. Resistencia a Cotrimoxazol en al menos 1/3 de las cepas de *E. coli* tanto invasivo como uropatógeno.
4. Tasas más altas de Resistencia antimicrobiana en *E. coli uropatógeno* aislado en pacientes hospitalizados que de la comunidad.



P. aeruginosa:

CONCLUSIONES

- 1. Aumento de su incidencia.**
- 2. Incremento de la resistencia a Aminoglucósidos: la mitad son R-Gentamicina, 1/3 a Tobramicina y 1/5 a Amikacina.**
- 3. “Trazas de R- carbapenemas”.**



CONCLUSIONES

- 1. Disminución progresiva de su incidencia en los últimos 3 años. Traducción de medidas preventivas eficaces.**

- 2. La disminución de la resistencia a carbapenemas (27.3% a imipenem) e incremento a amikacina (58 %) y cotrimoxazol (73.9): ejemplo de clonalidad de esta bacteria y repercusión de la presión antimicrobiana.**

S. maltophilia:



CONCLUSIONES

1. Aumento de cepas aisladas de bacteriemias.
2. La mayoría de las cepas son Multirresistentes.
3. El tratamiento de elección continúa siendo el Cotrimoxazol. Todas las cepas probadas fueron sensibles a Levofloxacino.

CONCLUSIONES

- Tanto en nuestro ámbito de asistencia sanitaria, como en España y países de nuestro entorno, el porcentaje de **microorganismos multirresistentes** es relativamente elevado.



- Es necesario el uso racional de los antimicrobianos y disponer de nuevas moléculas con buena actividad frente a estos patógenos para evitar su **aparición , dispersión y persistencia** tanto a nivel hospitalario como de la comunidad.