

**XXVI CONGRESO NACIONAL DE PEDIATRIA IV SIMPOSIO INTERNACIONAL
DE TERAPIA INTENSIVA, NEONATAL Y PEDIATRICA
PEDIATRIA 2008**

MULTIRRESISTENCIA EN MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS , UNA AMENAZA

**Dr. Juan José Marchena Béquer
Servicio de Infectología
Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana**

Infectious Diseases Society of America (IDSA)

LISTA DE CHOQUE

“estos seis patógenos son causa de especial preocupación por ser multiresistentes y porque sólo pocos o ningún antibiótico se encuentra en desarrollo para su tratamiento

Staphylococcus aureus meticilino-resistentes

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Acinetobacter baumannii

Aspergillus spp.

Enterococcus faecium

Pseudomonas aeruginosa

Resistencia en Gram positivos.

S. Aureus.

(MRSA)

Methicillin (CIM = 16 µg/ml) Oxacillin CIM = 4 µg/ml)

CA-MRSA HA-MRSA

Variantes Heteroresistentes Vancomicina
(h-VISA)

Resistencia Intermedia a Vancomicina
(VISA)

Resistencia Intermedia a Vancomicina
(VRSA)

Resistencia a Glicopéptidos
(GISA)

Enterococci.

- Resistente a Betalactámicos
- Resistente a Vancomicina**
- Resistente a Aminoglucósidos

S. pneumoniae

Resistente a Penicilinas y Macrólidos

HISTORIA

- **Staphylococcus Aureus**

Década del 50 : resistencia a penicilina

Década del 60: resistencia al Meticillin

Década del 90: resistencia a glicopéptidos

- **Streptococcus Pneumoniae**

Años 60 aparecieron cepas de neumococo
con niveles de resistencia intermedia

Años 70 en Sudáfrica se reportaron cepas
con resistencia mucho más elevada

1980: Europa

1990: Norteamérica

- **Enterococo**

1983 – Resistencia a penicilina

1988 – Resistencia a la Vancomicina

MRSA.

- Prevalencia
 - Más del 50% de las cepas adquiridas en el hospital son MRSA. (E.U – Europa)
 - Fácil diseminación hospitalaria.
 - CA-MRSA con formas graves de infección.
INFECCIONES NECROTIZANTES
(Piel , Pulmón)

RESISTENCIA

PBP_{2a}

- **GEN MEC A**
- Genes representados en cassetes cromosómicos SCC mec
- 5 Tipos de SCC

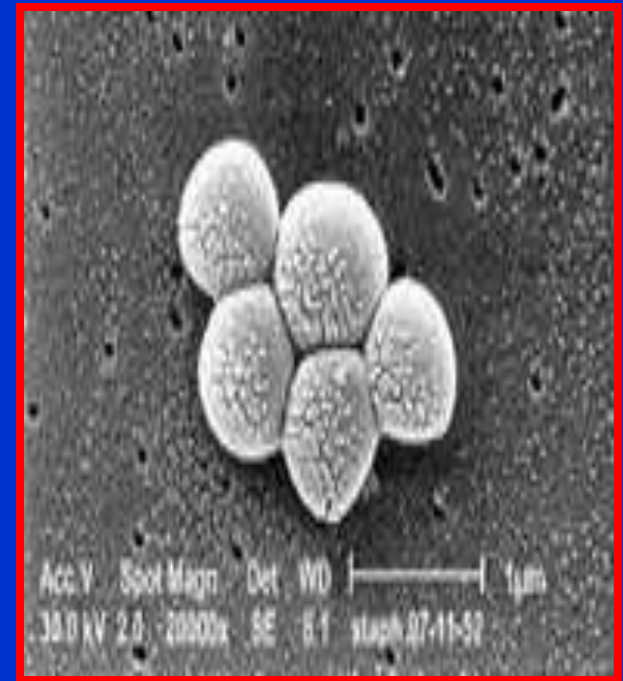
HA-MRSA.

- Resistencia mediada gen Mec A tipos I, II, III.
- Confieren resistencia a betalactámicos y otras drogas.



CA-MRSA.

- Resistencia mediada gen Mec A tipos VI, V.
- Producción de exotoxina Panton Valantine Leucocidine.
- Primer reporte en E.U cepa USA 300.
- Predominio de formas de infección comunes en niños.
- Evidencia epidemiológica en deportistas, internados, infección de piel recurrente.





Definitions used for epidemiologic classification of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections.

Classification	Definition
Health care associated	
Community onset	Cases with at least 1 of the following health care risk factors: (1) presence of an invasive device at time of admission; (2) history of MRSA infection or colonization; (3) history of surgery, hospitalization, dialysis, or residence in a long-term-care facility in previous 12 months preceding culture date
Hospital onset	Cases with positive culture result from a normally sterile site obtained >48 h after hospital admission. These cases might also have ≥ 1 of the community-onset risk factors.
Community associated	Cases with no documented community-onset health care risk factor

NOTE. Reprinted from JAMA 2007;298:1763–71 [39]. Copyright ©2007, American Medical Association. All rights reserved.

Clinical characteristics of community-acquired and health-care associated methicillin-resistant *S aureus*

Characteristic	Community-acquired MRSA	Health care associated MRSA
Exposure	Community	Health-care associated
Vulnerable populations	Children, athletes, older adults, Native Americans, intravenous drug users	Persons with extensive health care facility exposure, hemodialysis patients, immunocompromised patients, patients with indwelling intravascular catheters, patients in intensive care units
Clinical presentation	Furunculosis, necrotizing pneumonia	Intravascular catheter infection, surgical wound infection, ventilator-associated pneumonia
Antibiotic susceptibility	Usually susceptible to multiple non-beta lactam antibiotics, including clindamycin	Usually resistant to multiple non beta lactam antibiotics, including clindamycin

Abbreviation: MRSA, methicillin-resistant *S aureus*.

MRSA

Resistentes a todos los
 β - lactámicos disponibles,
combinaciones β - lactámicos /
inhibidores, carbapenems

La mayoría son resistentes
además a otros antibióticos
como aminoglucósidos,
Macrólidos , Clindamicina,
y Tetraciclinas

(Resistencia Múltiple).

Resultados obtenidos en las cepas de *Staphylococcus spp*

Cepas	Resistencia Oxa por KB	OSP	Gen mecA	Resistencia Peri por KB	?- lacta- masas	Resistencia Eritro por KB	Fenotipo inducible MLS
<i>S.aureus</i> (comunidad) N=174	7 (4,0 %)	7 (4,0 %)	7 (4,0 %)	164 (94 %)	164 (100 %)	58 (33,3 %)	15 (8,6 %)
<i>S.aureus</i> (hospitales) N=246	25 (10,1 %)	23 (9,3 %)	23 (9,3 %)	236 (95 %)	236 (100 %)	118 (47,9 %)	70 (28,4 %)
SCN (hospitales) N=162	103 (85,1 %)	91 (88,3 %)	72 (69,9 %)	150 (92 %)	150 (100 %)	129 (74,0 %)	0 (0 %)

González M L Estado actual de la resistencia a meticilina en el género *Staphylococcus spp* y detección de *Enterococcus spp* vancomicina resistentes en hospitales de Cuba Rev Cubana Farm 2005;39(3)

Porcentaje de resistencia para otros antibióticos en cepas de *Staphylococcus spp* meticilina resistentes

Antibióticos	<i>S. aureus</i> meticilina resistentes de la comunidad (%) N=7	<i>S. aureus</i> meticilina resistentes intrahospitalarios (%) N=23	SCN meticilina resistentes intrahospitalarios (%) N=72
Penicilina	100	100	100
Oxacilina	100	100	100
Eritromicina	59	76	73
Clindamicina	10	12	14
Gentamicina	45	55	58
Cloranfenicol	40	45	43
Ciprofloxacina	9	10	12
Cotrimoxasol	62	76	64
Tetraciclina	51	58	50
Vancomicina	0	0	0

González M L Estado actual de la resistencia a meticilina en el género *Staphylococcus spp* y detección de *Enterococcus spp* vancomicina resistentes en hospitales de Cuba Rev Cubana Farm 2005;39(3

**Porcentaje de resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus* frente a los diferentes antibióticos utilizados. (Kirby-Bauer).
Hospital JMM**

Antibióticos	%
Penicilina	97,5
Eritromicina	52,4
Tetraciclina	48,3
Sulfaprím	40,9
Clindamicina	32
Gentamicina	23,7
Cloranfenicol	20,5
Estreptomicina	13,9
Ciprofloxacina	13,1
Oxacilina	13,1
Vancomicina	0

DATOS PRESENTADOS PRIMERA REUNION APUA CUBA 2008

Resistencia de *Staphylococcus aureus*

HHA

	1997	2002	2007
Antibióticos	% de resistencia	% de resistencia	% de resistencia
Penicilina	96.4	95.26	96.77
Eritromicina	57	64.55	79.12
Amikacina	11.9	29.72	57.09
Gentamicina	26	50.00	63.32
Ciprofloxacina	5.7	21.05	60.87
Sulfaprim	50.5	48.00	42.27
Oxacillin	33.4	29.75	82.00
Vancomicina	0	0	0

DATOS PRESENTADOS PRIMERA REUNION APUA CUBA 2008

ENTEROCOCCO

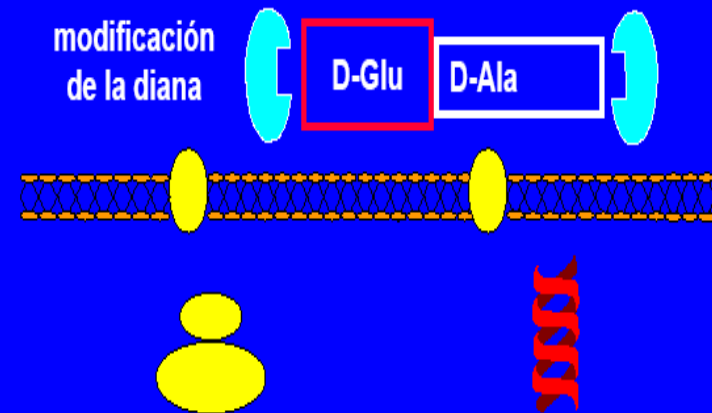
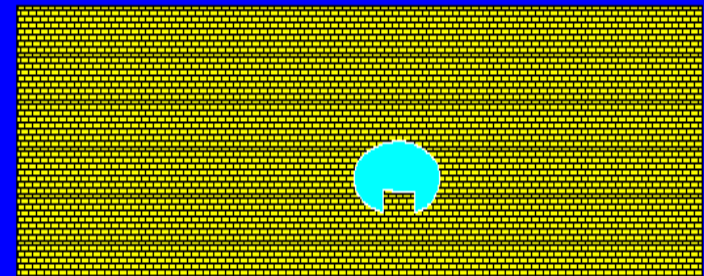
- 35 especies
- *E. faecalis* Mas aislado
- *E. faecium* Mas resistente
- Resistencia intrínseca
- Resistencia adquirida (Determinantes Genéticos)

INFECCIONES RELACIONADAS CON LOS
CUIDADOS DE SALUD

VRE

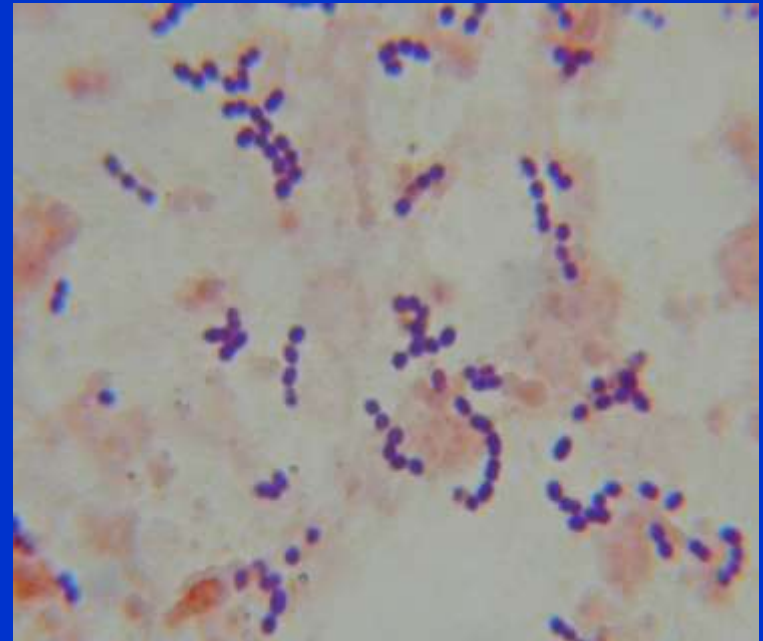
- Modificación de la diana de actuación de los glucopéptidos, modificación del dipéptido D-alanina-D-alanina, que será sustituido bien por D-alanina-D-lactato o por D-alanina-D-serina

GRAM (+) / GLUCOPÉPTIDOS



- *E. faecium*
- Clones de microorganismos resistentes y más virulentos. (Cepas CC17-USA).
- Islotes de genes que regulan la síntesis de GBP.
- Genes Van A,B,F,G denotan resistencia adquirida (transferibles) y Gen Van C resistencia intrínseca cromosómica.
- Genes Van A,B Vancomycin dependientes
- Buena respuesta a Oxazolidinonas.

VRE.



Enterococo en Cuba.

Estudio de 265 cepas (72% hospitales pediátricos)

E. faecalis 84 %- E. faecium 13 % .

Antimicrobiano.	Resistencia %.
Vancomicina.	2
Ampicilina.	9
Gentamicina.	42.6
Estreptomicina.	31.8
Ciprofloxacino.	20
Cloranfenicol.	36.3
Eritromicina.	35
Rifampicina.	63
Minociclina.	60
Tetraciclina.	61.5
Nitrofurantoína.	9

Quiñones D. *Enterococcus* causantes de infecciones pediátricas en Cuba en la *Rev Cubana Med Trop* Vol. 60 (2008)

Streptococcus pneumoniae

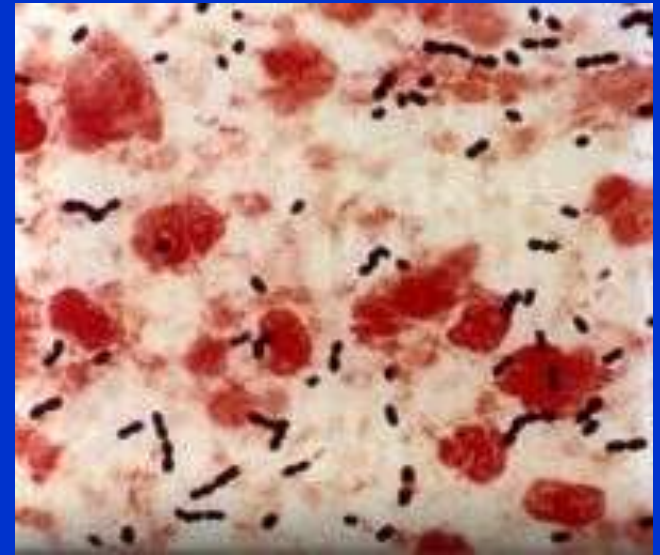
- 90 serotipos
- Cepas invasivas.
6,14,19,23
- Cepas del SNC mas resistentes.
6,9,14,15,19,23

23F Alta Resistencia

Pacientes inmuocompetentes

19,14,15,18,33,23,9,10

- Los serotipos varían de una región a otra
- Estudio de portadores



PRSP. RESISTENCIA

- Mutación genética que provoca cambios en la afinidad de las proteínas de alto peso molecular transportadoras de penicilinas (PEP) presentes en la membrana bacteriana, mutación que ha sido identificada en los genes 1a: 2x y 2b
- FRECUENCIA DE RESISTENCIA MUNDIAL entre 2,1 y 53 %,
- Más frecuente en las cepas que causan enfermedad en niños
- La adquisición de resistencia no se ha acompañado de disminución de la virulencia

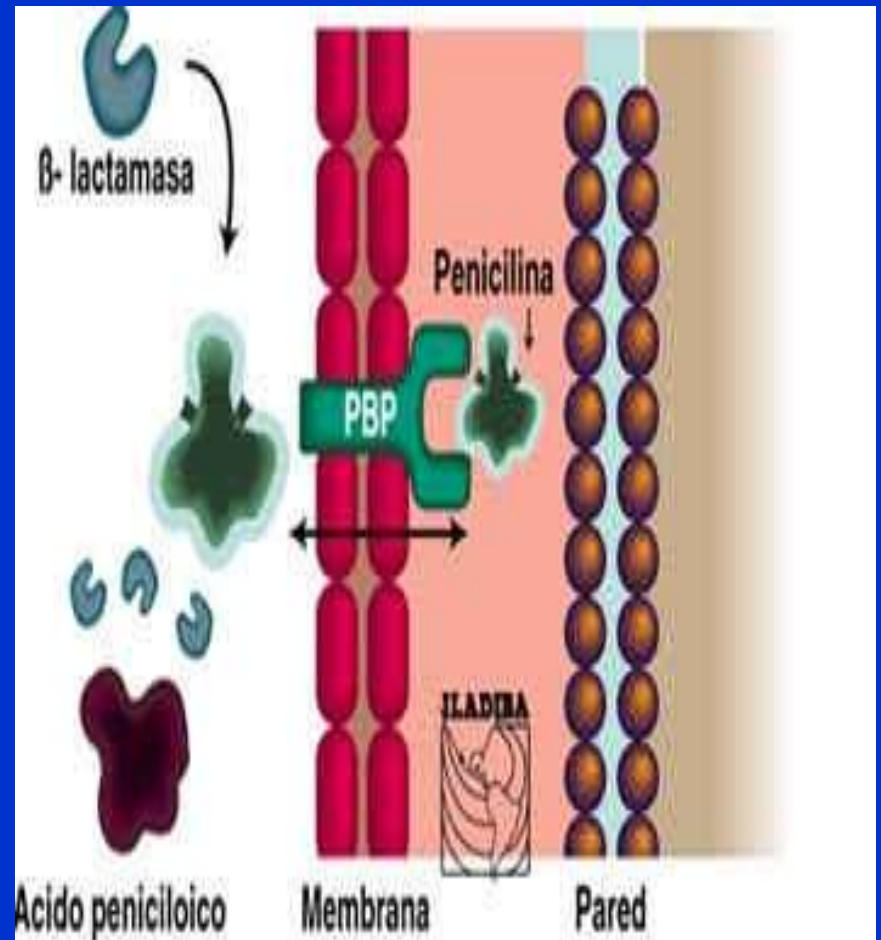


Tabla 3. Nuevos valores de corte propuestos para interpretar susceptibilidad de *S. pneumoniae* en infecciones fuera del SNC*

Antimicrobiano	Susceptible (µg/ml)	Intermedio (µg/ml)	Resistente (µg/ml)
Penicilina	≤ 1	2	≥ 4
Amoxicilina	≤ 2	4	≥ 8
Cefotaxima	≤ 1	2	≥ 4

Ref. 10 * No aceptados aún por la NCCLS.

Heffelfinger J D, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic Working Group.

Arch Intern Med 2000; 160: 1399-408.

Factores como riesgo para colonización e infección con neumococo resistente



- Exposición previa a antibióticos.
- Edad menor de dos años.
- Guardería.
- Hospitalización previa.
- Aislamientos de sitios como superficies mucosas o nasofaringe.
- Asplenia funcional o anatómica.
- HIV

ESTUDIO DE 160 NIÑOS

Edad (años)		<i>S. pneumoniae</i>
• < 1	1	1
• 1-2	43	41
• 3-4	81	59
• 5-6	35	23
• Total	160	124

Dra. Villasusa P I Prevalencia de bacterias potencialmente patógenas en la nasofaringe de niños sanos de un círculo infantil de Ciudad de La Habana
Rev Cubana Med Trop v.58 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2006

A stylized map of the Americas, including North and South America, rendered in a light blue color with a yellow outline. It is positioned on the left side of the slide.

Resultados de la vigilancia 2000 – 2005

Streptococcus pneumoniae
Aislamientos invasores

Grupos de edad:

< 6 años

6 a 14

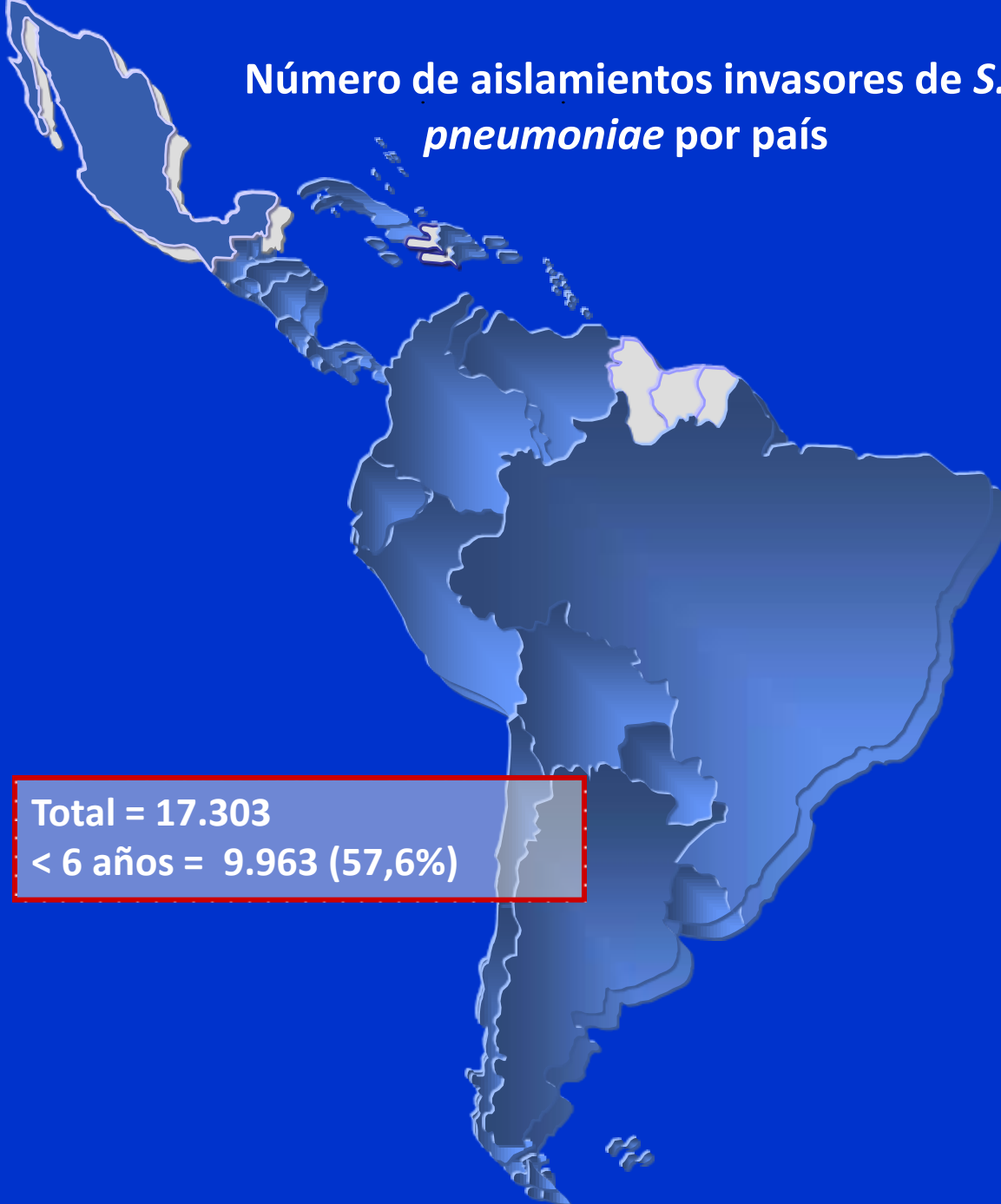
15 a 60

>60

SIREVA II

PAHO-WHO

Número de aislamientos invasores de *S. pneumoniae* por país



País	n Total
Argentina	1.277
Bolivia	151
Brasil	4.169
CAREC	178
Chile	4.182
Colombia	1.396
Costa Rica	222
Cuba	1.283
Ecuador	60
El Salvador	88
Guatemala	247
Honduras	65
México	1.039
Nicaragua	55
Panamá	189
Paraguay	667
Perú	172
Republica Dominicana	487
Uruguay	884
Venezuela	492

Estudio 842 cepas de S.Pneumoniae (2000-2005)

- Penicilina: 73,2% sensible
16,2% resist.intermedia
10,7% resist.alta
- Cefalosporinas: 3,6 % resistencia
3ra Generacion
- Vancomicina: no resistencia

Laboratorio de Referencia IPK

Cepas aisladas de líquido cefalorraquídeo y hemocultivos en los laboratorios de hospitales de la provincia de Villa Clara de los casos de meningoencefalitis
En el quinquenio de 2000 a 2005 se estudiaron un total de 180 cepas.

serotipo 6 el más frecuente con un 33,3 %
el 18 y 19 con un 22,2 %
serotipo 1 (11,1%)
el 14 con 5,5 %
los serotipos 23 y 5 con 2,7 %.

Susceptibilidad antimicrobiana resultaron resistentes al trimetropinsulfametoxazol el 12 % de las cepas, a la penicilina del 8 a 10 %, al cloranfenicol el 3 % y a la eritromicina el 2 %.
Todas resultaron sensibles a las cefalosporinas (ceftriaxona y cefotaxime).

**C Montoya *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas:
serotipos y resistencia antimicrobiana**

Rev Cubana Med Gen Integr 2007;23(1)

Vancomicina.

Actividad antibacteriana de los glucopéptidos

Vancomicina Teicoplanina

Bacterias grampositivas

Streptococcus grupos A, B, C, G

S

S

S. pneumoniae

S

S

Enterococcus faecalis

S

S

Enterococcus faecium

S^a

S^a

Staphylococcus aureus (sensibles
y resistentes a meticilina)

S

S

Staphylococcus coagulasa-negativos (-)

S

S^a

C. jeikeium

S

S

L. monocytogenes

S

S

Bacterias anaerobias

S

S

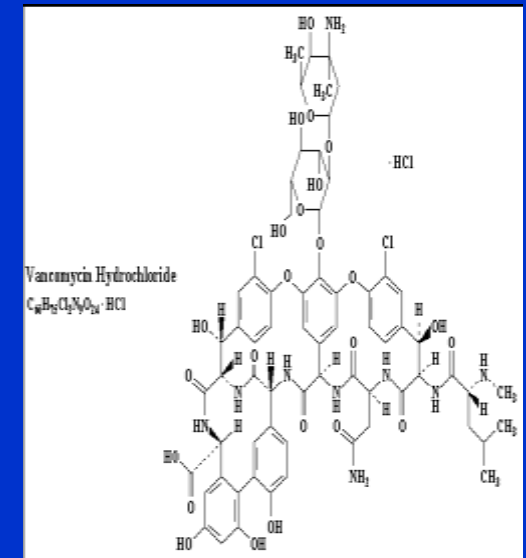
Clostridium difficile

S

S

^a Menor sensibilidad.

S: sensible.



CARACTERIZACIÓN DE LAS CEPAS DE ESTREPTOCOCCO PNEUMONIAE PRODUCTOR DE ENFERMEDAD INVASIVA DEL SNC EN CUBA. 2000-2005

Estudio.	Peni G.	Eritrom	Cloranf	TMP-SMX	Vancomicina.
Pérez RO y cols. IPK. 2000-2005. N- 638. Biotec Aplic. 2. 2003	40%	4%	8%	40%	0 %
Montoya GA., Pérez M. Villa Clara. 2005 N- 180. Rev. Cub. MGI.1.2007	10%	2%	3%	12%	0%

Sensibilidad a Vancomicina en Cuba. 2000-2007.

Estudio.	No de Pacientes	Sensibles	Resistentes.
Díaz A y cols.(1991-2000). Rev Cub Ped 1. 2007	34 .Enterococo.	24 (70.6%)	10 (29.4)
Nodarse R. Rev Cub Med Mil.1.2001	200 cepas Estaf spp. 100 intrah. 100 comun.	191.	9. (1 coag pos) (8 coag neg).
Glez. L y col. Rev Cub Farm. 3.2005	774 cepas Estafilococo-Enterococo.	773	1. Enterococo spp.
Glez M. Rev Enf Infecc en Ped. 80. 2007	188 colonización faríngea. Estafilococo	188	0

ESTAMOS REALMENTE ANTE
UNA AMENAZA ?