

# PROBLEMÁTICA DE LA RESISTENCIA DE ANTIMICROBIANA EN EL PERÚ

MD FÁTIMA R. CONCHA VELASCO  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

# INTRODUCCIÓN

- Infecciones comunitarias y nosocomiales: principales causas de morbilidad
- El antibiótico ideal es aquel que resulta más eficaz, menos tóxico, retarda el surgimiento de cepas resistentes, es de menor costo y de más fácil administración.
- Antibióticos: importantes en infecciones → desaparecen?
- Resistencia: primero bacterias Gram negativas (*E. coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*) y luego las Gram positivas; así, *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (SAMR).

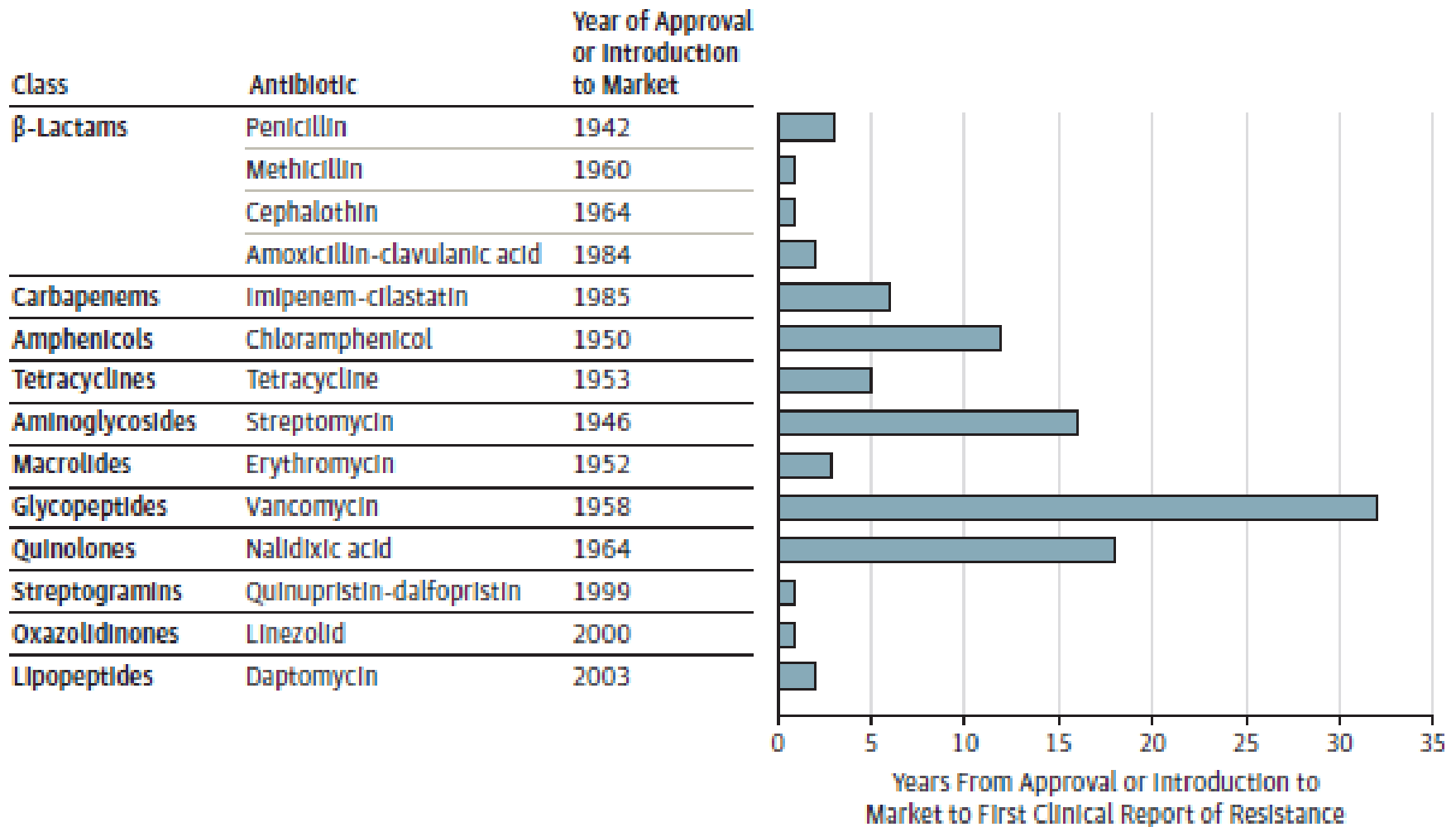
# NÚMERO DE MUERTES ANUALES/ORGANISMO RESISTENTE A ANTIMICROBIANOS (2008-2011)

	Cases per Year	Deaths per Year
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (resistant to clinically relevant drugs)	1.2 million	7000
Drug-resistant <i>Campylobacter</i>	310 000	28
<i>Clostridium difficile</i>	250 000	14 000
Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	246 000	< 5
Drug-resistant nontyphoidal <i>Salmonella</i>	100 000	38
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	80 461	11 285
Drug-resistant <i>Shigella</i>	27 000	40
Extended spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae	26 000	1700
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	9300	610
Clindamycin-resistant group B <i>Streptococcus</i>	7600	440
Drug-resistant <i>Acinetobacter</i>	7300	500
Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ( $\geq 3$ drug classes)	6700	440

# INTRODUCCIÓN

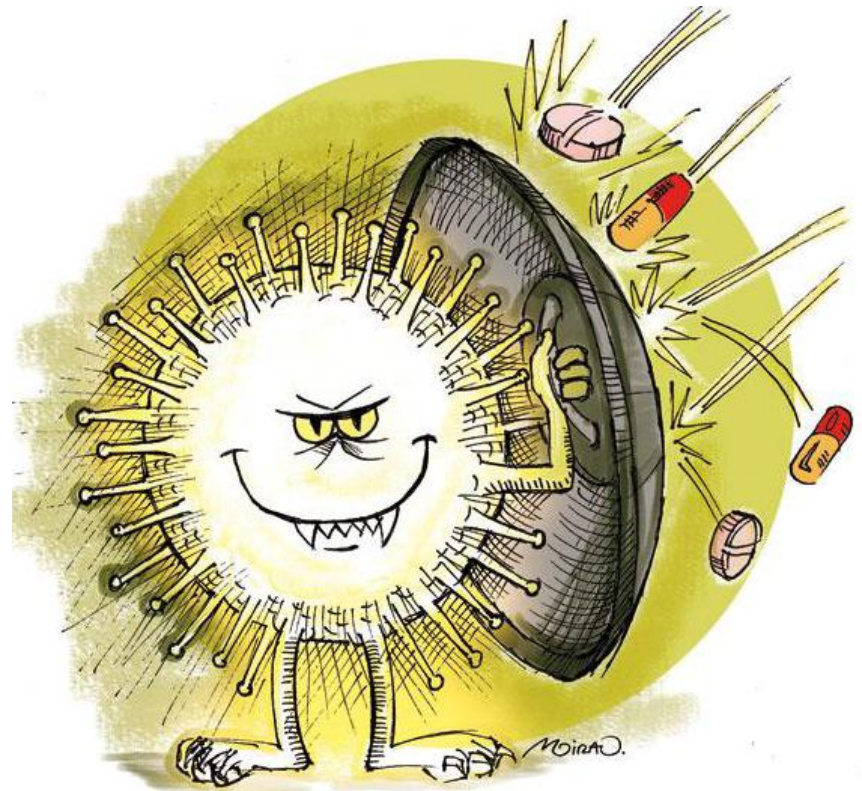
- Elevado costo para los sistemas de salud. En países en vías de desarrollo, el gasto del presupuesto de salud en antibióticos es del 35% debido:
  - Creciente resistencia antibiótica
  - Mal uso en los centros de salud que incrementa el problema de la resistencia
  - Facilidad para conseguir medicamentos sin receta médica
  - Venta de medicinas de dudosa procedencia
- Tres problemas importantes:
  - Desconocimiento y falta de confianza
  - Presión del mercado
  - Presión del paciente

# EVOLUCIÓN EN LA APARICIÓN DE RESISTENCIA

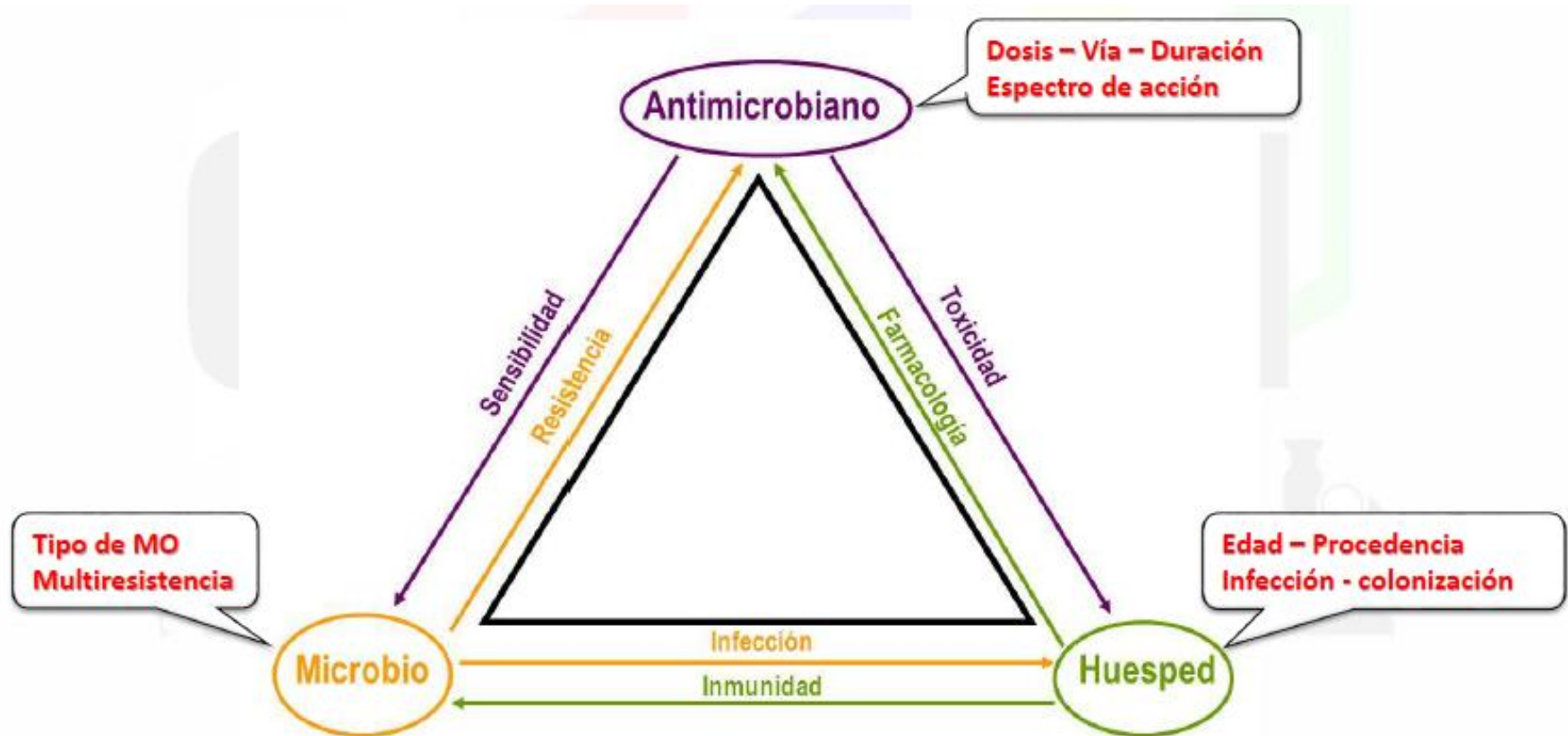


# RESISTENCIA BACTERIANA

- Capacidad de una cepa bacteriana de resistir la acción de cierto antibiótico.



# FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESISTENCIA ANTIBACTERIANA



# COMO OCURRE LA RESISTENCIA ANTIBACTERIANA

## PRESIÓN SELECTIVA

1.

Un montón de bacterias  
Muy pocas son resistentes a los  
antibióticos



2.

El antibiótico mata a las  
bacterias "malas" pero  
también a las "buenas"  
que nos protegen



3.

Las bacterias resistentes son  
las que quedan vivas y toman  
el control

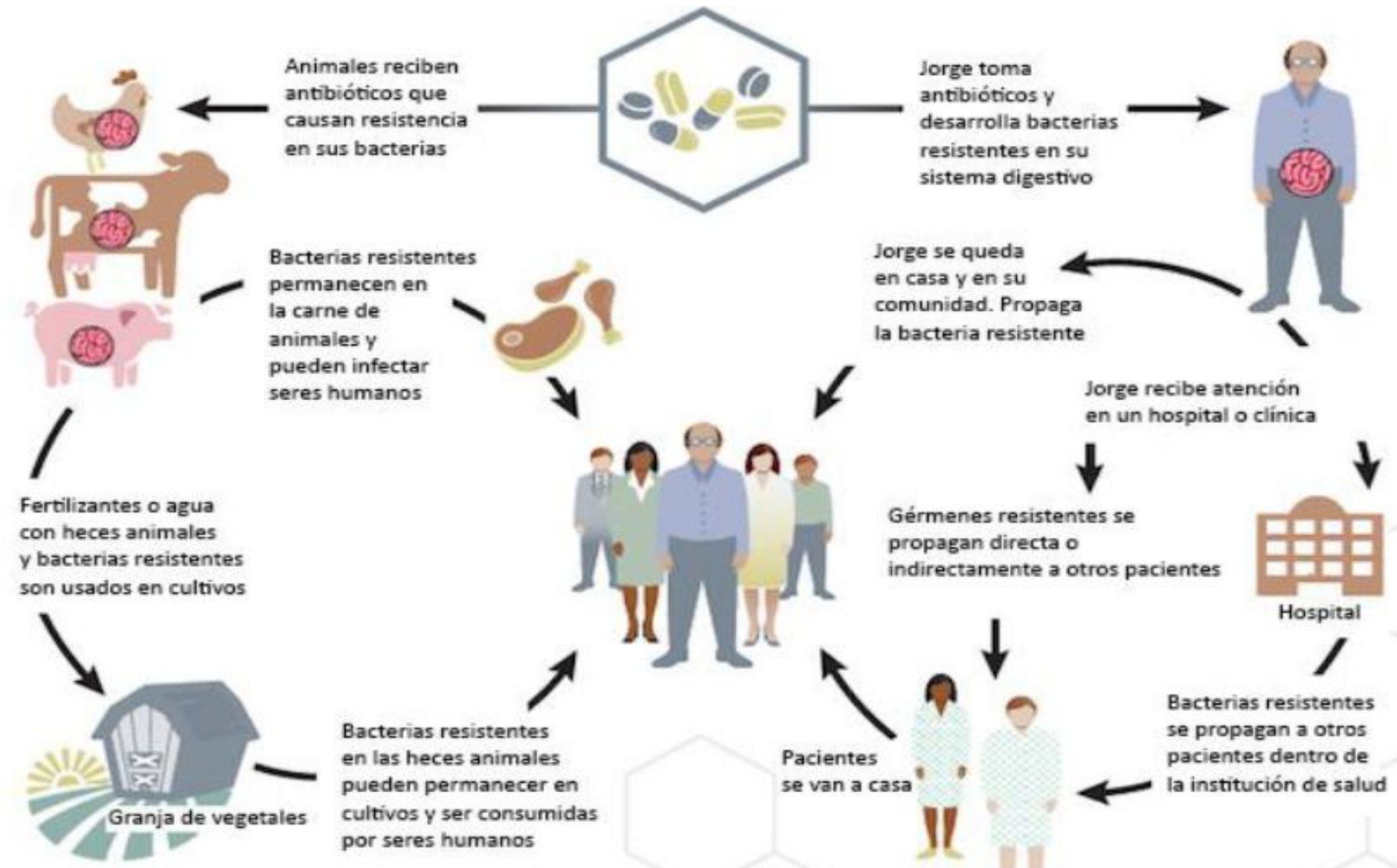


4.

Algunas bacterias  
resistentes "ceden" esta  
característica a otras,  
generando más problemas

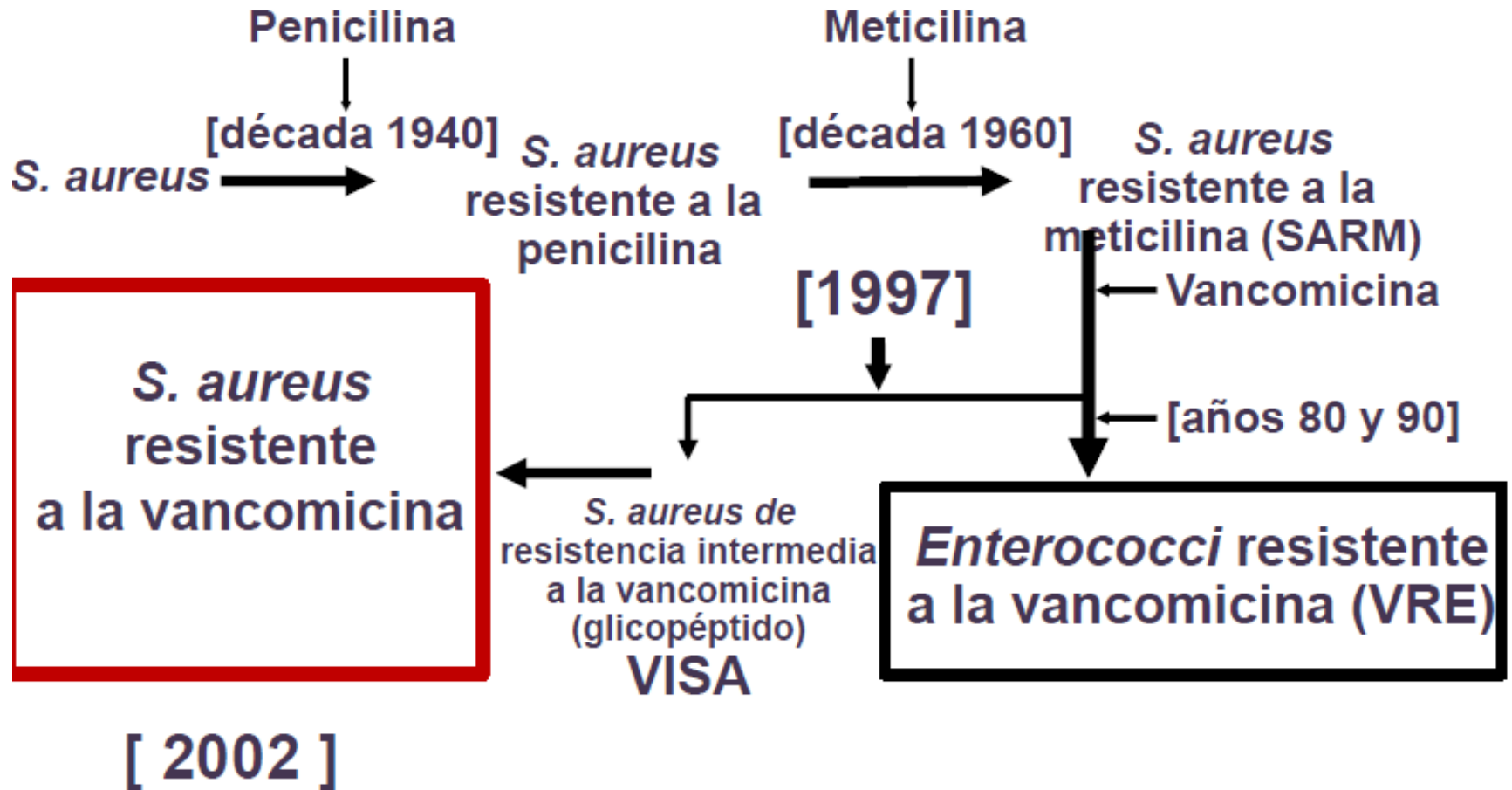


# COMO SE PROPAGA LA RESISTENCIA ANTIBACTERIANA

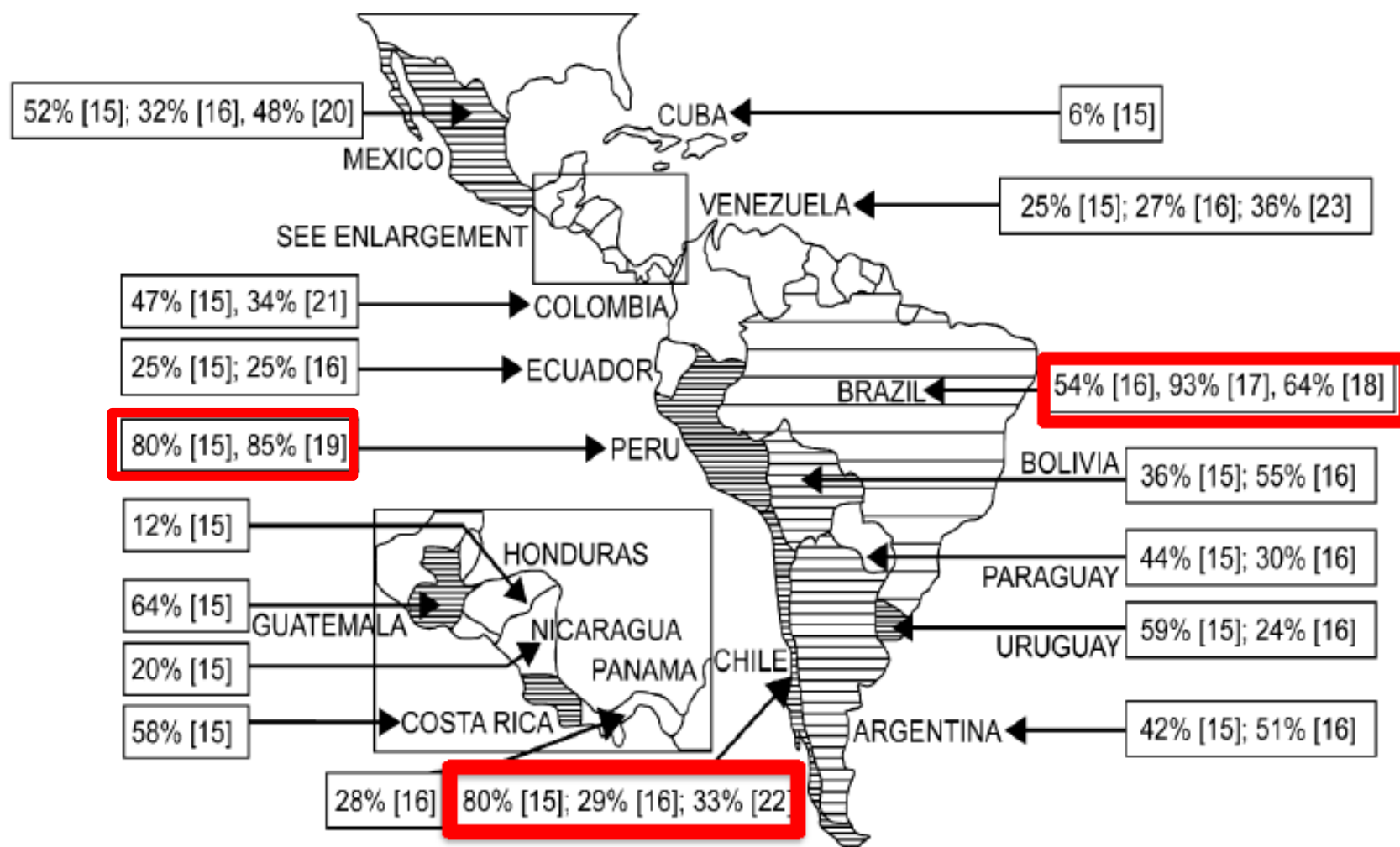


**STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

# EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A LA VANCOMICINA EN *ENTEROCOCCO* Y *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*



# SARM Y LATINOAMÉRICA



# SARM ASOCIADO A LA COMUNIDAD (SARM-AC) EN SUDAMÉRICA



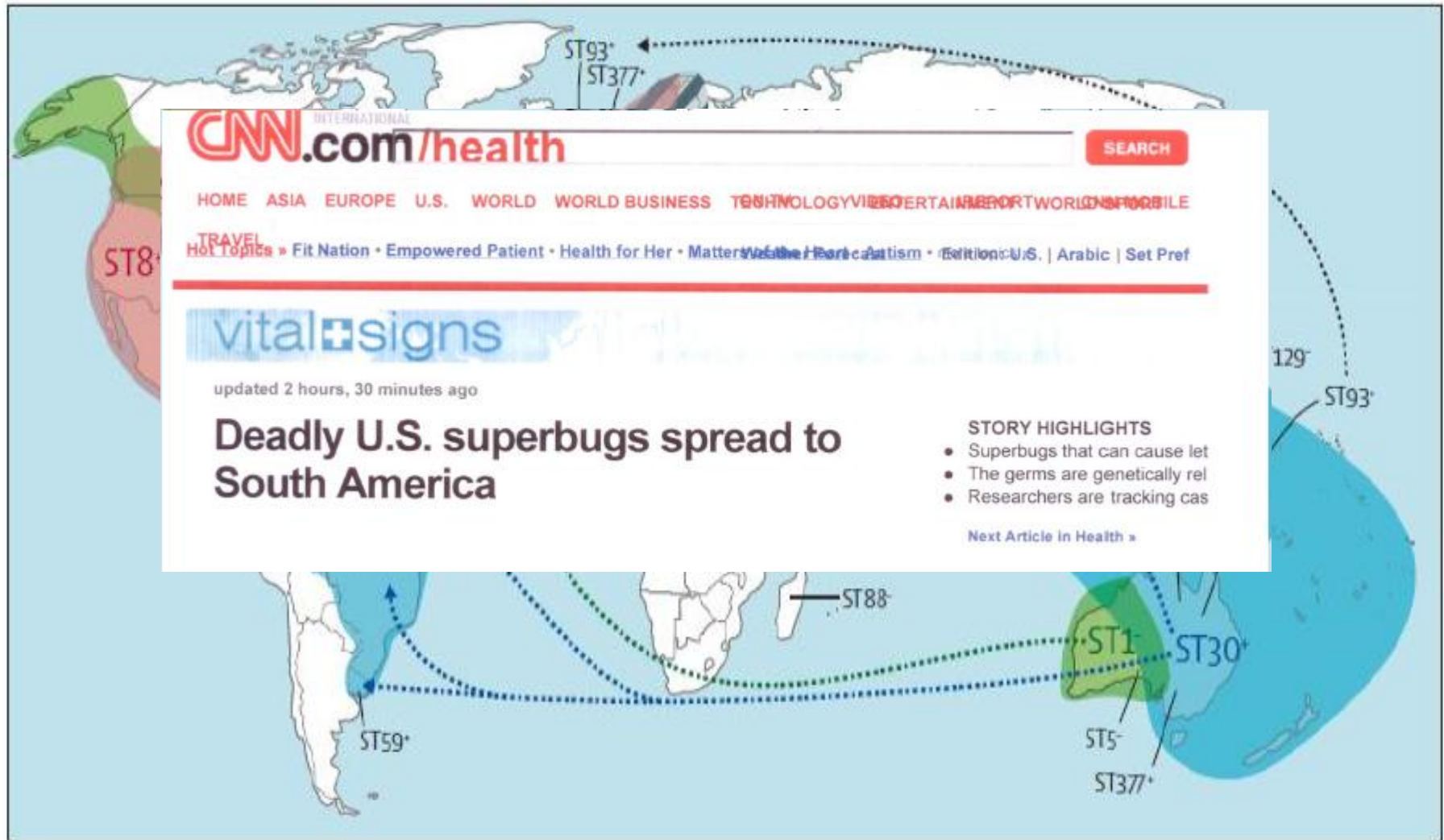
Ribeiro et al. *J Clin Micro* 2005;43:1985

Ma, XX et al. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:973

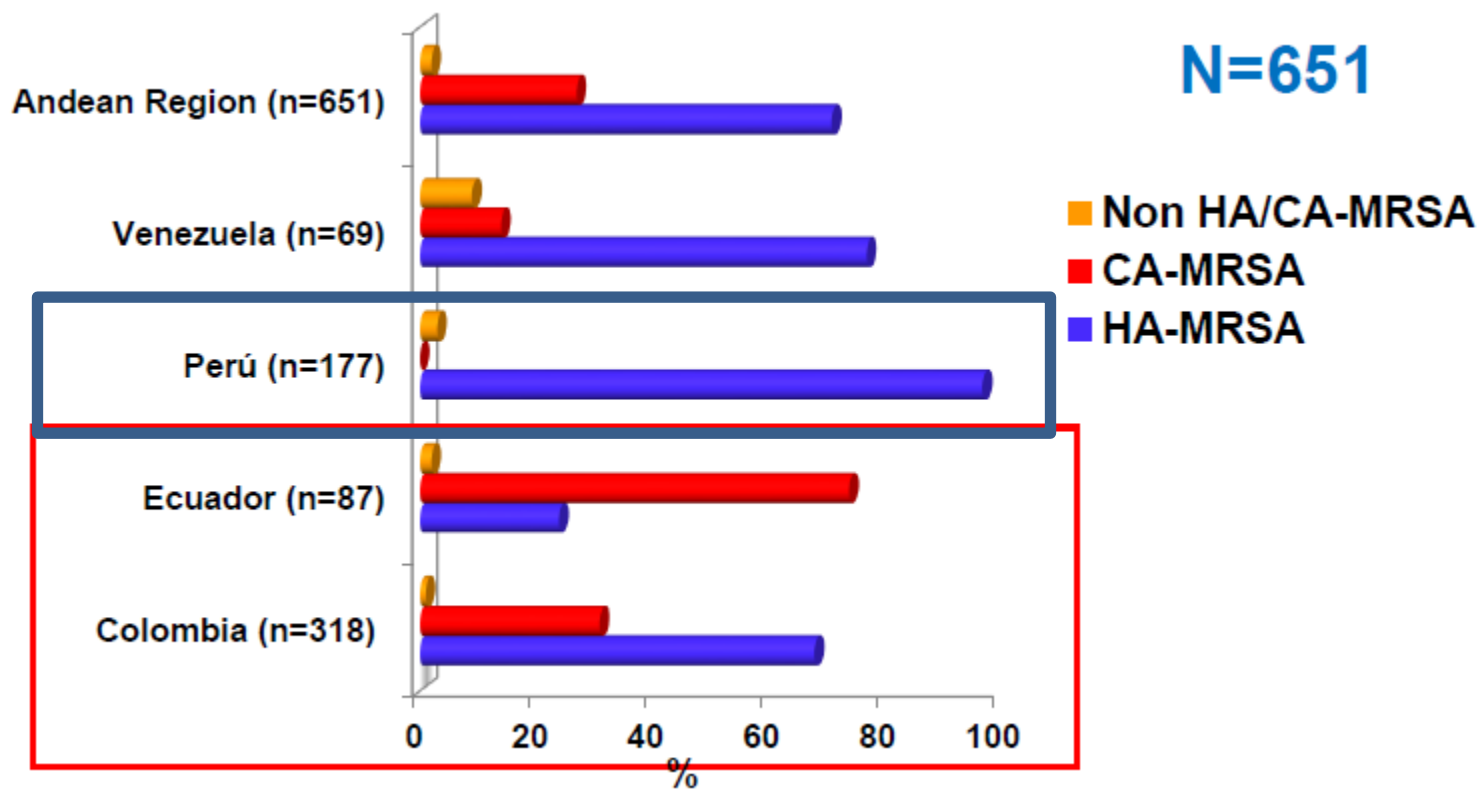
Alvarez et al. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:201

Sola et al. *J Clin Micro* 2008; 46:1826

# DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DEL SARM-AC

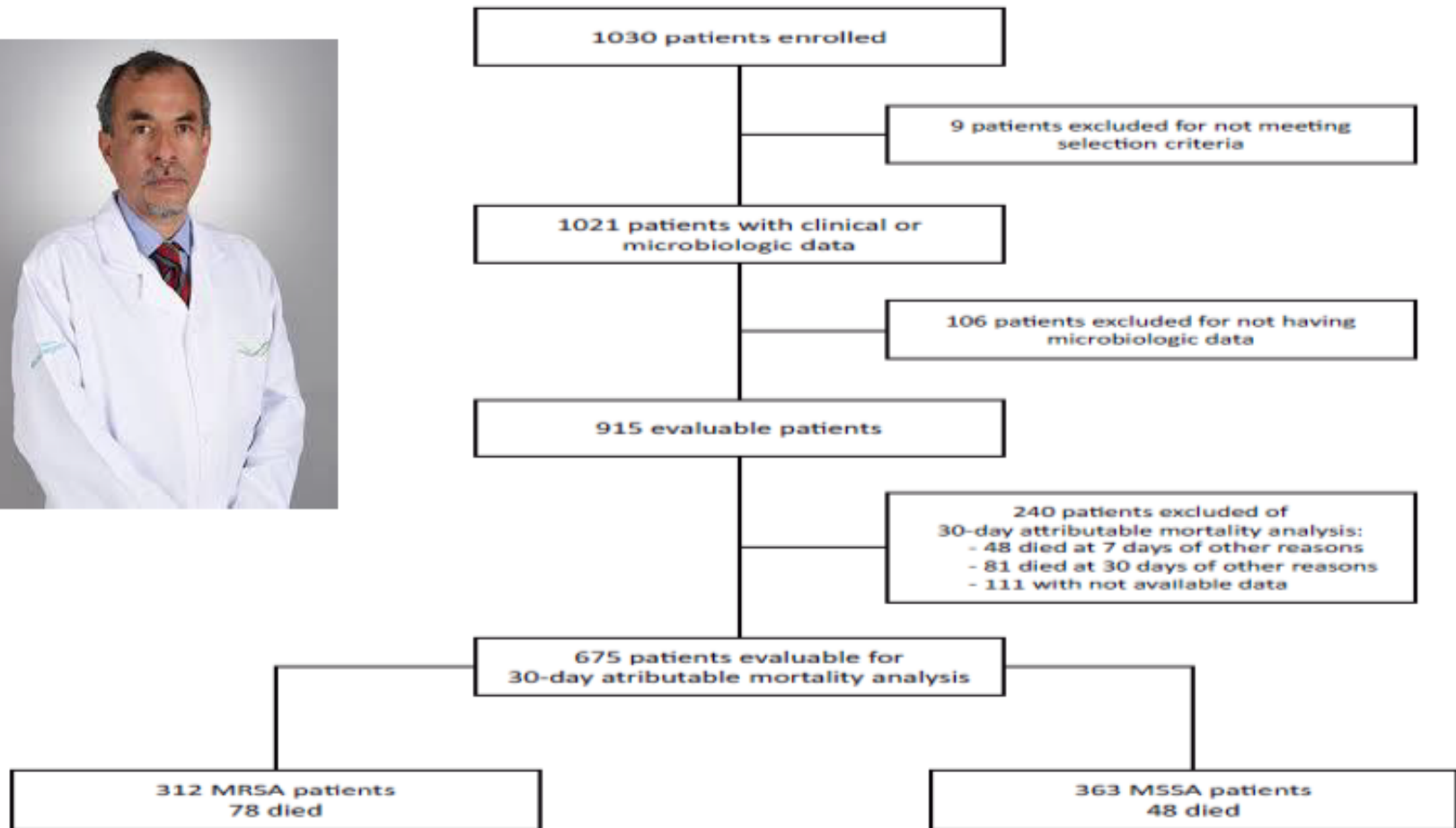


# SARM-AH VS SARM-AC EN LA REGIÓN ANDINA

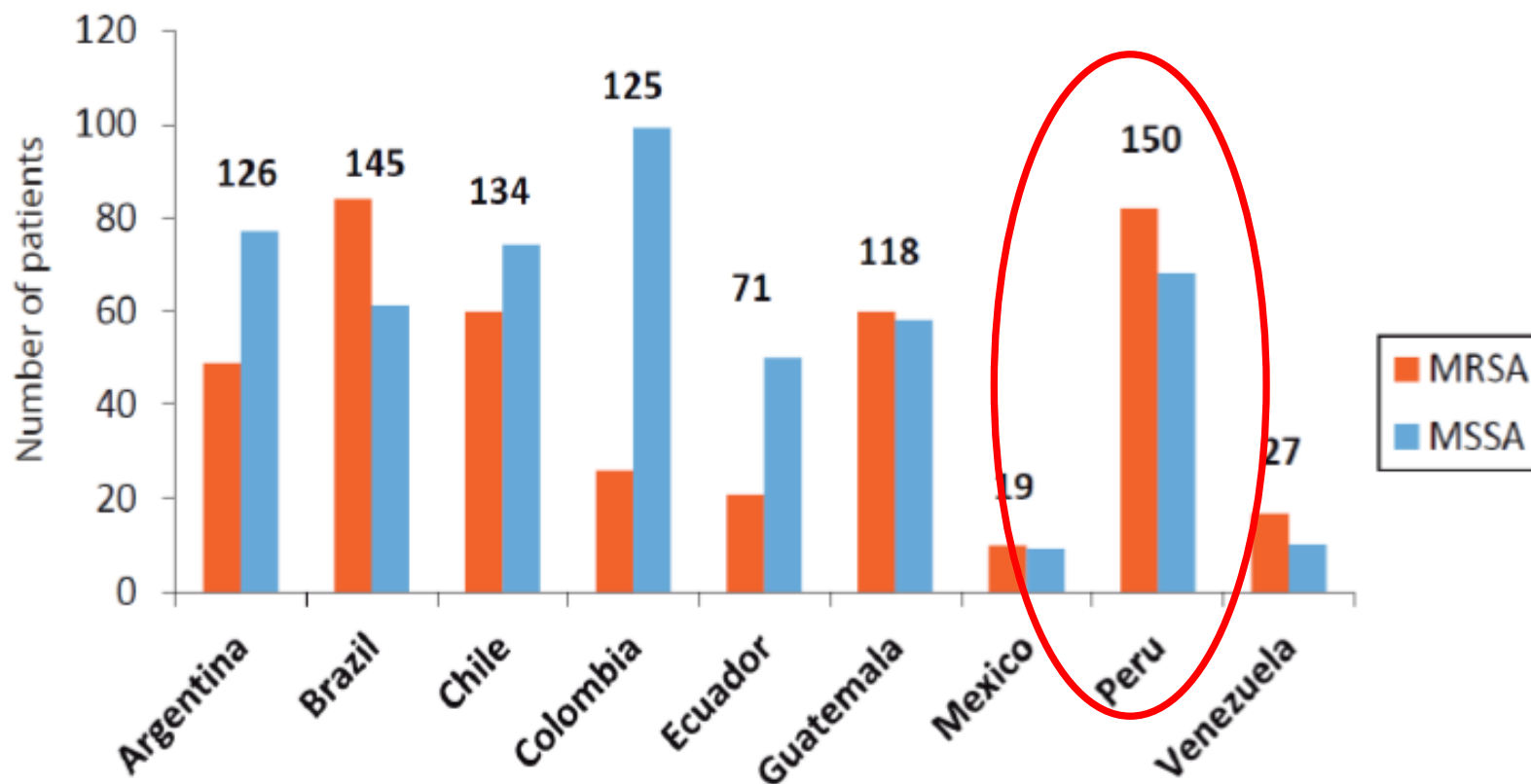


Reyes et al. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1861

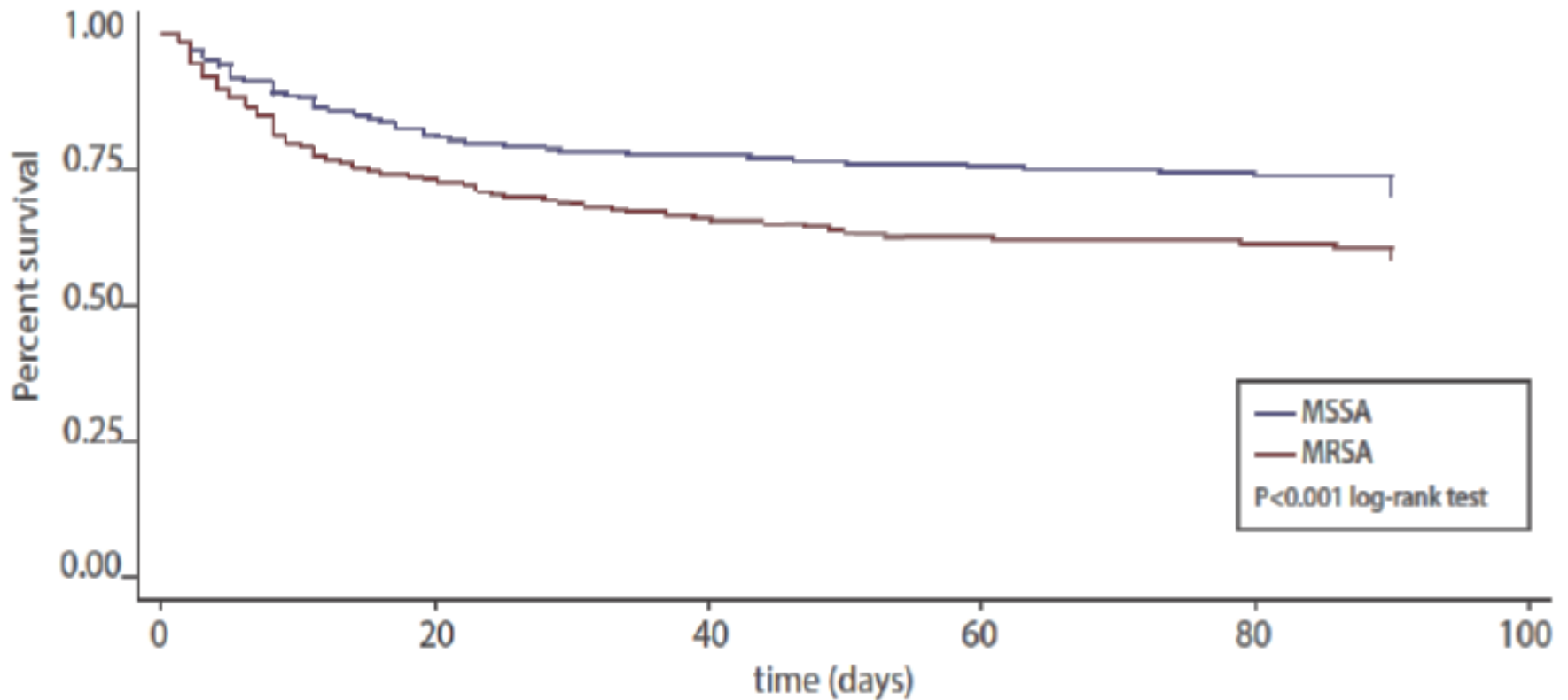
# ESTUDIO COHORTE A FUTURO DE LA BACTERIEMIA POR *S. AUREUS* EN LATINOAMÉRICA, 2011-2014



# BACTERIEMIA POR SARM VS SASM EN LATINOAMÉRICA



# MORTALIDAD DE LA BACTERIEMIA POR *S. AUREUS* EN LATINOAMÉRICA



- El SARM sigue siendo un importante patógeno en LA
- Hay significativas diferencias geográficas en la epidemiología molecular del *S. aureus* en Latinoamérica y la caracterización de dichas diferencias tiene importantes implicaciones terapéuticas
- Actualmente se ha establecido ya una epidemia de SARM-AC en la región norte de Sudamérica y, a diferencia del USA300-NA, el USA300-LV ha entrado en los hospitales y reemplazado a otros clones existentes
- El reemplazo clónico está relacionado con una merma en la prevalencia del SARM

**STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE**

# México

Grupos de edad	n	Penicilina no meningitis (CIM*)					
		Sensibles		Intermedia		Resistente	
		n	%	n	%	n	%
<12 meses	31	21	67,7	6	19,4	4	12,9
12-23 meses	30	15	50,0	11	36,7	4	13,3
24-59 meses	46	22	47,8	12	26,1	12	26,1
<b>Total &lt;5 años</b>	<b>107</b>	<b>58</b>	<b>54,2</b>	<b>29</b>	<b>27,1</b>	<b>20</b>	<b>18,7</b>
5-14 años	43	37	86,0	3	7,0	3	7,0
15-29 años	11	7	63,6	3	27,3	1	9,1
30-49 años	13	10	76,9	2	15,4	1	7,7
50-59 años	7	5	71,4	2	28,6	0	0,0
≥ 60 años	21	16	76,2	3	14,3	2	9,5
<b>Total ≥50 años</b>	<b>28</b>	<b>21</b>	<b>75,0</b>	<b>5</b>	<b>17,9</b>	<b>2</b>	<b>7,1</b>
Sin dato**	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>202</b>	<b>133</b>	<b>65,8</b>	<b>42</b>	<b>20,8</b>	<b>27</b>	<b>13,4</b>

Sensible ≤ 2,0 µg/ml. Intermedia = 4,0 µg/ml. Resistente ≥ 8 µg/ml. CLSI 2011

\*CIM: concentración inhibitoria mínima

\*\* Sin dato de edad

# Chile

Grupos de edad	n	Penicilina no meningitis (CIM*)					
		Sensibles		Intermedia		Resistente	
		n	%	n	%	n	%
<12 meses	75	72	96,0	3	4,0	0	0,0
12-23 meses	82	82	100,0	0	0,0	0	0,0
24-59 meses	66	64	97,0	1	1,5	1	1,5
<b>Total &lt;5 años</b>	<b>223</b>	<b>218</b>	<b>97,8</b>	<b>4</b>	<b>1,8</b>	<b>1</b>	<b>0,4</b>
5-14 años	60	60	100,0	0	0,0	0	0,0
15-29 años	32	31	96,9	1	3,1	0	0,0
30-49 años	82	80	97,6	1	1,2	1	1,2
50-59 años	51	49	96,1	0	0,0	2	3,9
≥60 años	146	144	98,6	2	1,4	0	0,0
<b>Total ≥50 años</b>	<b>197</b>	<b>183</b>	<b>98,0</b>	<b>2</b>	<b>1,0</b>	<b>2</b>	<b>1,0</b>
Sin dato**	66	65	98,5	1	1,5	0	0,0
<b>Total</b>	<b>660</b>	<b>647</b>	<b>98,0</b>	<b>9</b>	<b>1,4</b>	<b>4</b>	<b>0,6</b>

Sensible ≤ 2,0 µg/ml. Intermedia = 4,0 µg/ml. Resistente ≥ 8 µg/ml. CLSI 2011

\*CIM: concentración inhibitoria mínima

\*\* Sin dato de edad

# Colombia

Grupos de edad	n	Penicilina no meningitis (CIM*)					
		Sensibles		Intermedia		Resistente	
		n	%	n	%	n	%
<12 meses	19	18	94,7	1	5,3	0	0,0
12-23 meses	25	21	84,0	4	16,0	0	0,0
24-59 meses	60	48	80,0	12	20,0	0	0,0
<b>Total &lt;5 años</b>	<b>104</b>	<b>87</b>	<b>83,7</b>	<b>17</b>	<b>16,3</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
5-14 años	34	33	97,1	1	2,9	0	0,0
15-29 años	23	20	87,0	3	13,0	0	0,0
30-49 años	39	36	92,3	3	7,7	0	0,0
50-59 años	22	20	90,9	2	9,1	0	0,0
≥60 años	78	71	91,0	7	9,0	0	0,0
<b>Total ≥50 años</b>	<b>100</b>	<b>91</b>	<b>91,0</b>	<b>9</b>	<b>9,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
Sin dato**	22	20	90,9	2	9,1	0	0,0
<b>Total</b>	<b>322</b>	<b>287</b>	<b>89,1</b>	<b>35</b>	<b>10,9</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>

Sensible ≤ 2,0 µg/ml. Intermedia = 4,0 µg/ml. Resistente ≥ 8 µg/ml. CLSI 2011

\*CIM: concentración inhibitoria mínima

# Uruguay

Grupos de edad	n	Penicilina no meningitis (CIM*)					
		Sensibles		Intermedia		Resistente	
		n	%	n	%	n	%
<12 meses	8	8	100,0	0	0,0	0	0,0
12-23 meses	9	9	100,0	0	0,0	0	0,0
24-59 meses	9	9	100,0	0	0,0	0	0,0
<b>Total &lt;5 años</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
5-14 años	21	21	100,0	0	0,0	0	0,0
15-29 años	11	11	100,0	0	0,0	0	0,0
30-49 años	24	24	100,0	0	0,0	0	0,0
50-59 años	14	14	100,0	0	0,0	0	0,0
≥60 años	62	61	98,4	1	1,6	0	0,0
<b>Total ≥50 años</b>	<b>76</b>	<b>75</b>	<b>98,7</b>	<b>1</b>	<b>1,3</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
Sin dato**	9	9	100,0	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>166</b>	<b>99,4</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>

Sensible ≤ 2,0 µg/ml. Intermedia = 4,0 µg/ml. Resistente ≥ 8 µg/ml. CLSI 2011

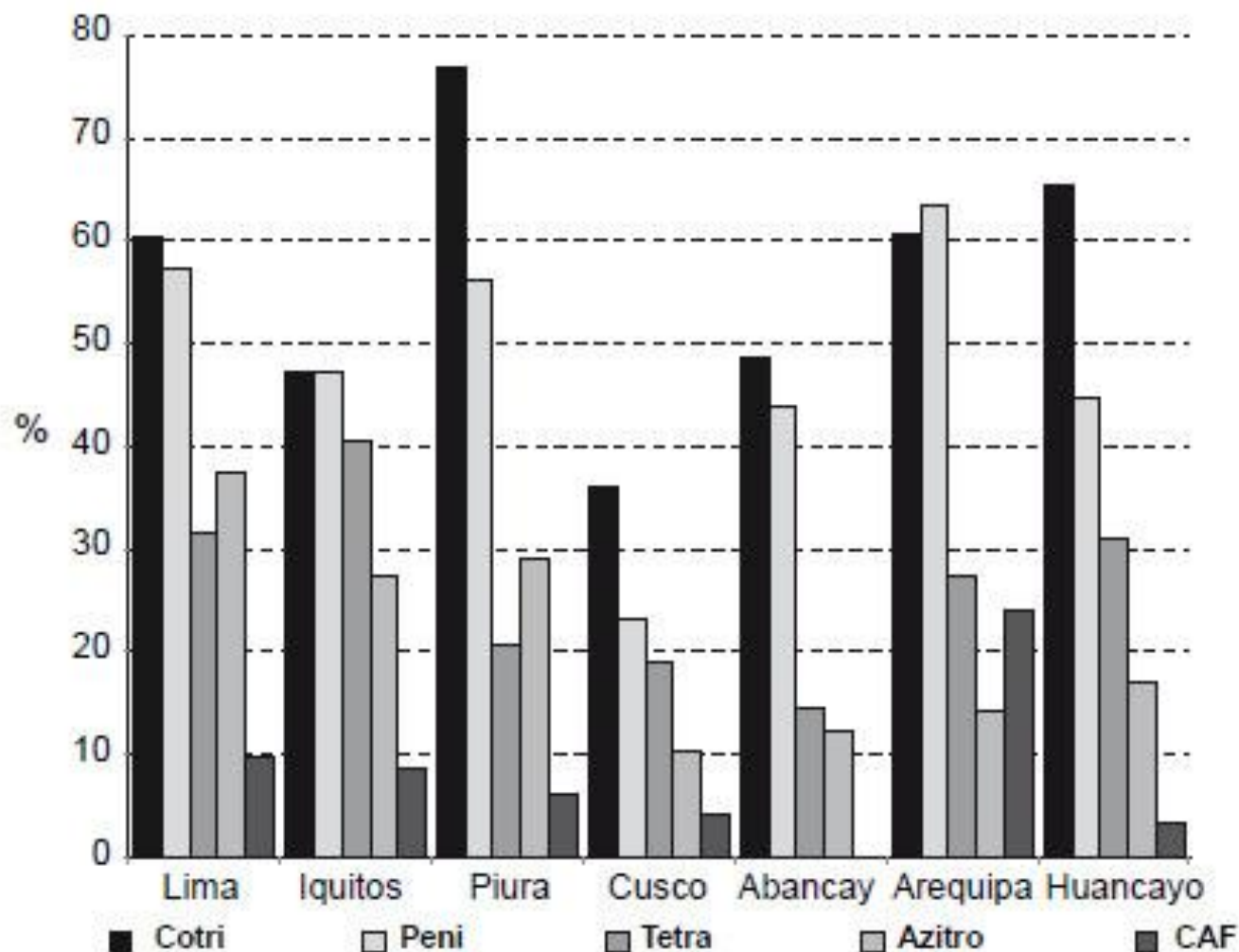
\*CIM: concentración inhibitoria mínima

# RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN PORTADORES NASOFARÍNGEOS SANOS DE SIETE REGIONES DEL PERÚ

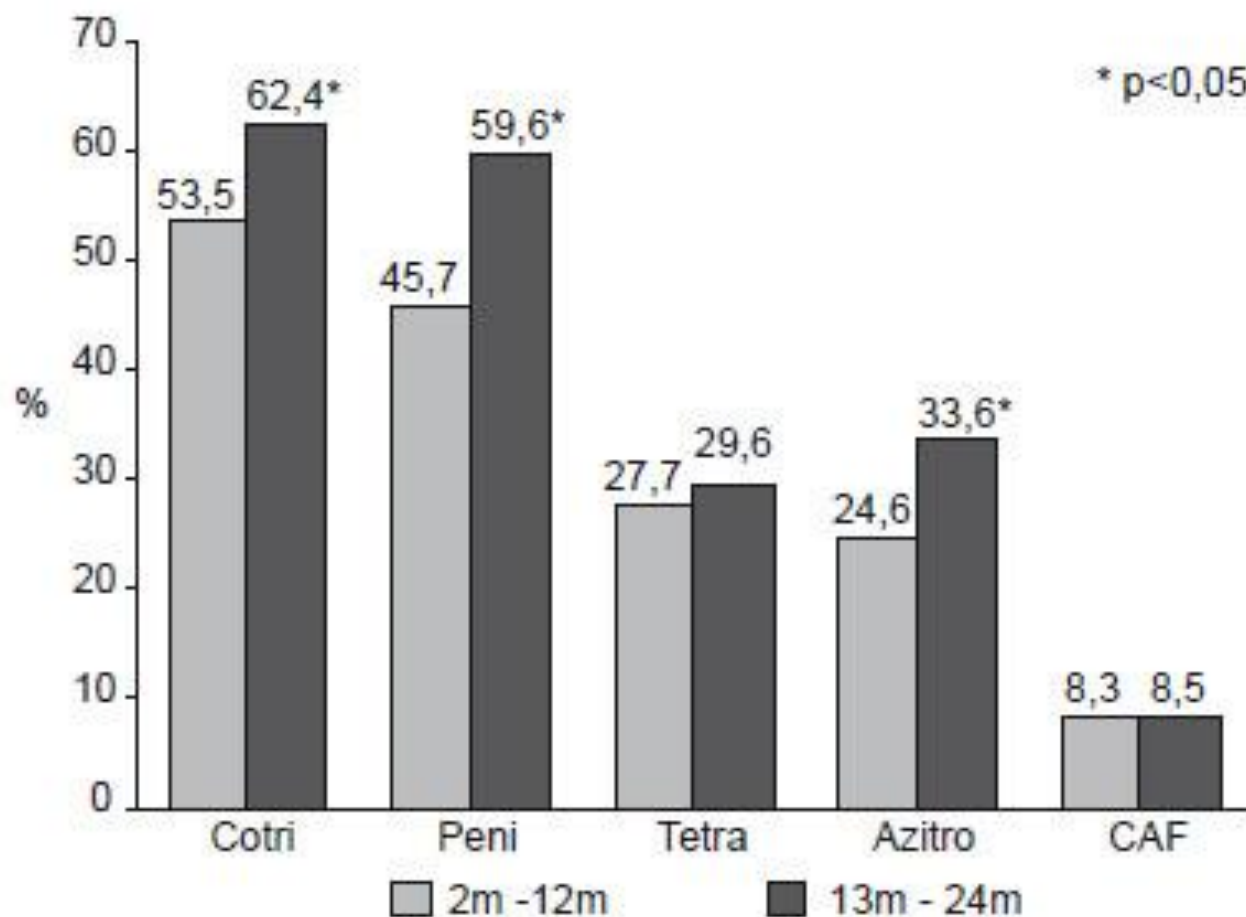
	Lima n= 314	Iquitos n=59	Piura n= 48	Cusco n=47	Abancay n=42	Arequipa n=33	Huancayo n=29	Total n=572
<b>Edad</b>	12	8	9	12	14,5	15	10	12
mediana (p25, p75)	(7, 17)	(5, 11)	(6, 18)	(8, 18)	(7, 18)	(11, 18)	(6, 13)	(7, 17)
<b>Número de niños &lt; de 6 años en el hogar</b>	1	2	2	1	2	2	1	2
mediana (p25, p75)	(1, 2)	(2, 3)	(1, 2)	(1, 2)	(1, 2)	(2, 2)	(1, 2)	(1, 2)
<b>Número de personas en el hogar</b>	5	5	5	5	5	5	4	5
mediana (p25, p75)	(4, 7)	(4, 7)	(4, 8)	(3, 6)	(4, 7)	(4, 6)	(4, 5)	(4, 7)
<b>Sexo (%)</b>								
Femenino	43,6	47,5	54,2	61,7	47,6	48,5	42,8	47,0
Masculino	56,4	52,5	45,8	38,3	52,4	51,5	57,2	53,0
<b>Enfermedad respiratoria leve al momento (%)</b>								
Presente	26,0	23,8	25,0	29,8	19,5	12,1	10,3	23,8
Ausente	74,0	76,2	75,0	70,2	80,5	87,9	89,7	76,2
<b>Uso previo de antibióticos (%)</b>								
Presente	18,5	15,3	6,3	2,1	26,2	15,6	0,0	15,2*
Ausente	81,5	84,7	93,7	97,9	73,8	84,4	100,0	84,8
<b>Uso de antibióticos en los tres últimos meses (%)</b>								
Presente	36,2	36,4	41,7	14,9	19,0	36,4	17,2	32,4 <sup>†</sup>
Ausente	63,8	63,6	58,3	85,1	81,0	63,6	82,8	67,6
<b>Asistencia a guardería (%)</b>								
Asiste	3,9	0,0	6,3	2,2	2,4	3,3	0,0	3,4
No asiste	96,1	100,0	93,7	97,8	97,6	96,7	100,0	96,6
<b>Hospitalización previa (%)</b>								
Presente	27,5	18,2	6,3	8,5	7,1	25,8	3,5	20,4 <sup>†</sup>
Ausente	72,5	81,8	93,7	91,5	92,9	74,2	96,5	79,6

\*p<0,05; <sup>†</sup>p<0,01 para la comparación entre las diferentes ciudades

# RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE POR REGIÓN, PERÚ.



# RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE POR GRUPO ETÁREO, PERÚ.



# FACTORES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, PERÚ.

	Penicilina				Eritromicina / Azitromicina			
	S (%)	R* (%)	OR (IC 95%)	p	S	R	OR (IC 95%)	p
Uso de antibióticos previo								
No	51,6	48,4	1,50 (1,03 - 2,16)	0,03	73,2	26,8	1,11 (0,77-1,72)	0,49
Si	41,6	58,4			70,3	29,7		
Asistencia a guardería								
No	49,5	50,5	2,55 (0,89 - 7,26)	0,07	70,9	29,1	0,10 (0,05-0,20)	0,01
Si	27,8	72,2			41,2	58,8		
Hospitalización previa								
No	51,0	49,0	1,58 (1,03 - 2,44)	0,04	73,1	26,9	0,48 (0,31-0,75)	0,54
Si	39,6	60,4			70,1	29,9		
Niños < 6 años en el hogar								
Menos de 4	48,1	51,9	1,39 (0,56 - 3,46)	0,48	70,9	29,1	0,02 (0,01-0,02)	0,05
4 a más	40,0	60,0			90,5	9,5		
Número personas en el hogar								
Menos de 7	51,1	48,9	1,51 (1,03 - 2,21)	0,04	69,4	30,6	0,71 (0,46-1,08)	0,76
7 a más	40,9	59,1			70,8	29,2		

S, sensible; R, resistente; \*no-sensible a penicilina

# **ENTEROBACTERIAS RESISTENTES:**

## **1.BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO**

# Evolución de $\beta$ -lactámicos y $\beta$ -lactamasas



**PENICILINAS**

**CEFALOSP.  
1<sup>aa</sup> GEN**

**MONOBAC-  
TAMES**

**CEFALOSP.  
3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> GEN**

**CARBAPENEMES**

$\beta$ -lactamasa espectro reducido

$\beta$ -lactamasa espectro extendido (BLEE)

**Carbapenemasas EXTREMAS (KPC)**

# PREVALENCIA TEMPORAL DE ENTEROBACTERIAS BLEE + ASOCIADAS A INFECCIONES NOSOCOMIALES, EN HOSPITALES DE AMÉRICA LATINA

Surveillance program	Collection period	Proportion ESBL-positive (total no. isolates)	
		E. coli	Klebsiella spp.
SMART <sup>27</sup>	2004	12%	28%
SMART <sup>28</sup>	2005	16% (395)	27% (121)
TEST <sup>a, 31</sup>	2004–2006	14% (326)	44% (282) <sup>b</sup>
TEST <sup>32</sup>	2004–2010	24% (3581)	35% (2962) <sup>b</sup>
DISN <sup>3</sup>	2007	14% (493)	44% (350) <sup>b</sup>
SMART <sup>29</sup>	2008	27% (504)	38% (151) <sup>b</sup>
SMART <sup>30</sup>	2008–2009	24% (1366)	NR
SENTRY <sup>33</sup>	2008–2010	25% (1517)	53% (1052)
SMART <sup>c, 36</sup>	2009–2010	23%	

**ESBL:** betalactamasa de espectro extendido; **DISN:** *Doripenem International Surveillance Network*; **NR:** no informado; **SMART:** *Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*; **TEST:** *Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial*

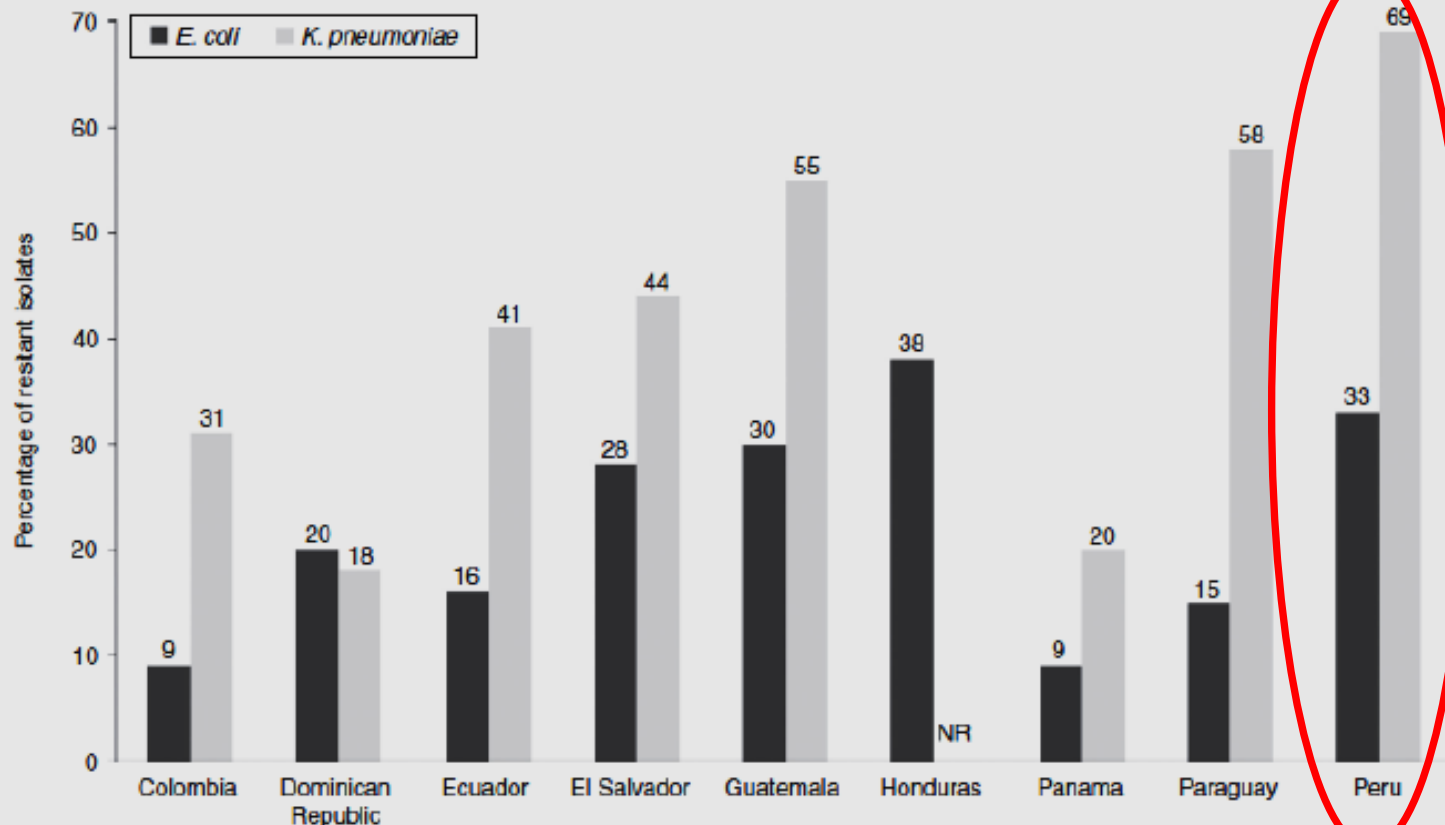
**a:** datos recolectados principalmente en UCI

**b:** *K. pneumoniae* solamente

**c:** datos recolectados de 15 sitios en Latinoamérica; países no especificados

Adaptado de Braz J Infect Dis 2014;18(4):421-433.

# HALLAZGOS DE LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD(OPS) QUE RESUMEN LA FRECUENCIA DE AISLAMIENTOS DE *ESCHERICHIA COLI* Y *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* NOSOCOMIAL RESISTENTES A CEFEPIMA, EN 2009



NR: no informado

Adaptado de Braz J Infect Dis 2014;18(4):421-433.

# HALLAZGOS DE LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD(OPS) QUE RESUMEN LA FRECUENCIA DE AISLAMIENTOS DE *ENTEROBACTERIACEAE* NOSOCOMIAL RESISTENTES A LAS CEFALOSPORINAS DE 3ª GENERACIÓN, EN 2006 Y 2009

Country	% Resistance (total no. isolates)			
	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	2006	2009	2006	2009
Argentina	4 (12001)	18 (1659)	57 (3278) <sup>a</sup>	58 (1518)
Bolivia	33 (1079)	37 (2923)	14-47 (646) <sup>a</sup>	27-50 (984)
Colombia	–	8-9 (9607)	–	30 (3607)
Dominican Republic	35-40 (516)	23 (3061)	30 (828)	26 (2510)
Ecuador	10-13 (2582)	18-20 (2736)	14-18 (457)	42-48 (890)
El Salvador	4 (1306)	18-32 (2498)	14-15 (421)	46-50 (1007)
Guatemala	67-70 (1729)	24 (4921)	68-75 (1456)	52-53 (3001)
Honduras	21-32 (524)	30-32 (1273)	44-54 (449)	58-67 (871)
Nicaragua	19 (508)	0-0.5 (1081)	65 (312)	0.3 (383)
Panama	4-8 (2522)	8 (3040)	23-37 (1263)	26-39 (1749)
Paraguay	6-15 (1119)	16 (694)	37-55 (1055)	57-59 (721)
Peru	43-56 (463/282)	32 (1401/1766)	68-71 (185/169)	66 (583)
Venezuela	4-10 (11316)	13-14 (1450)	38-39 (2666) <sup>a</sup>	60 (377)

<sup>a</sup> *Klebsiella* spp.

# ESTADO ACTUAL DE LAS BLEE EN LATINOAMÉRICA

## Perú

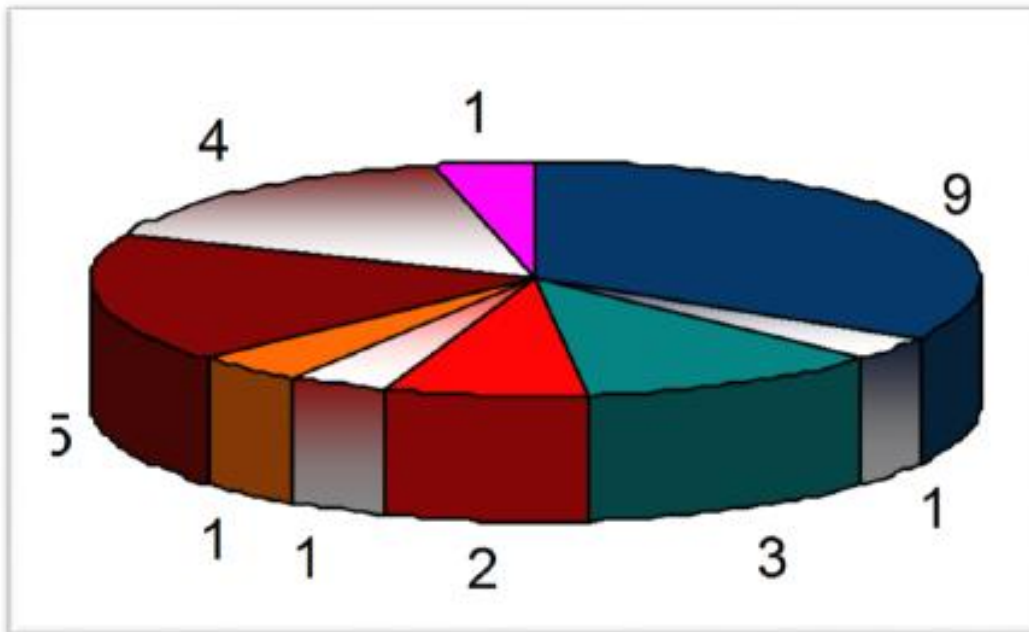
Organism	Frecuency order	%	n
<i>E.coli</i> ESBL +	1	60,6%	80
<i>K. pneumoniae</i> ESBL +	4	54,2%	45

- Aislamientos de sangre de un hospital de alta complejidad en Lima, Perú
- Período: enero a diciembre/2014

Mapa microbiológico 2014, Laboratorio de Microbiología INEM. Datos no publicados. Gentileza MV Villegas

# ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A OXIMINO- CEFALOSPORINAS, EN LIMA, PERÚ

## Distribución de BLEE



- grupo CTX-M-1
- grupo CTX-M-1, CTX-M-2, SHV-28
- grupo CTX-M-1, SHV-28
- grupo CTX-M-2
- grupo CTX-M-2, SHV-12
- grupos CTX-M-2, CTX-M-9, SHV-12
- grupo CTX-M-9
- SHV-12
- SHV-2

13 CTX-M grupo 1  
 4 CTX-M grupo 2  
 5 CTX-M grupo 9  
 5 SHV

# **ENTEROBACTERIAS RESISTENTES:**

## **2.CARBAPENEMASAS**

# Evolución de $\beta$ -lactámicos y $\beta$ -lactamasas



**PENICILINAS**

**CEFALOSP.  
1ª GEN**

**MONOBAC-  
TAMES**

**CEFALOSP.  
3ª y 4ª GEN**

**CARBAPENEMES**

$\beta$ -lactamasa espectro reducido

$\beta$ -lactamasa espectro extendido (BLEE)

**Carbapenemasas EXTREMAS (KPC, GES)**

**Otras Clase A (Sme, IMI, NMC-A)**

**Metalo- $\beta$ -lactamasas (VIM, IMP, NDM, etc)**

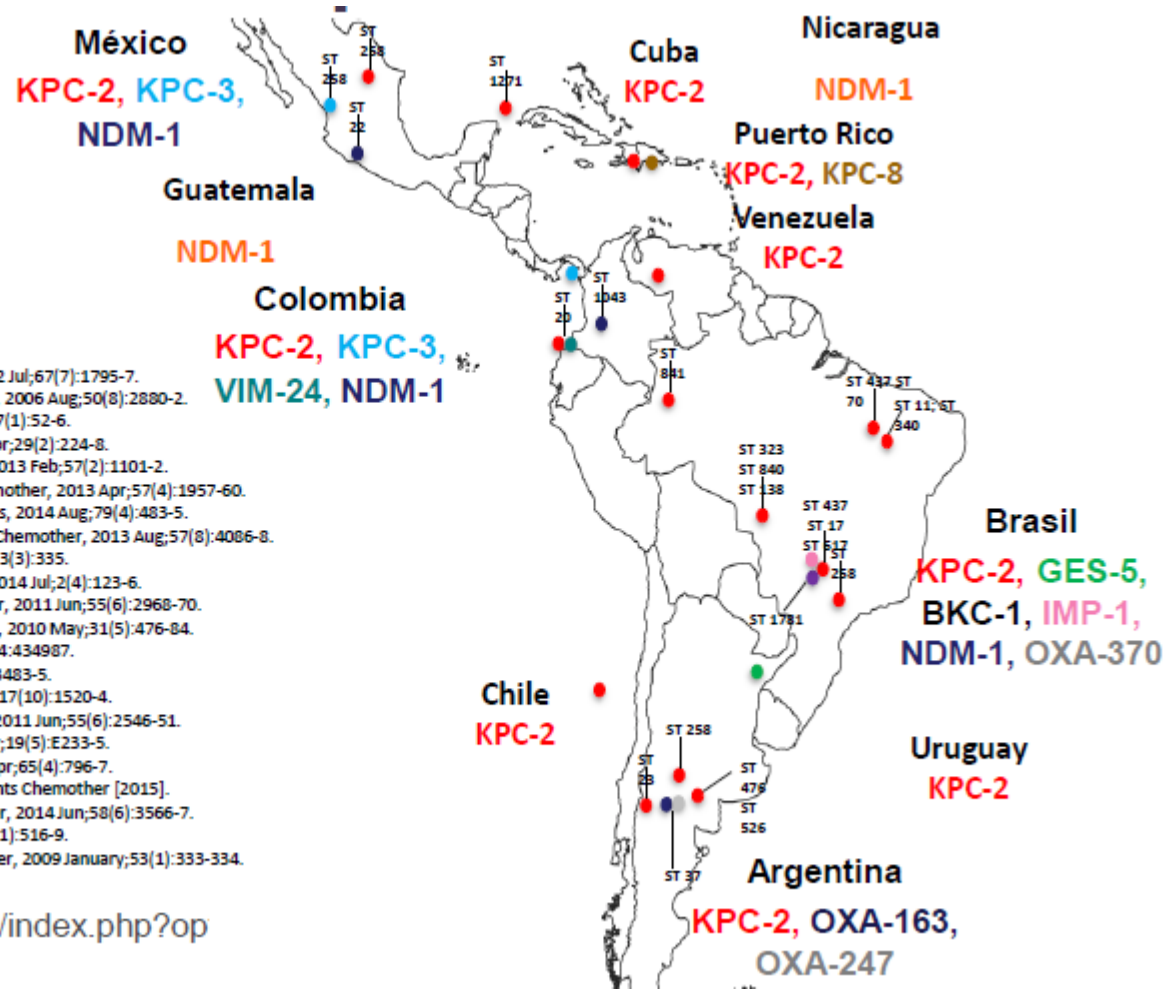
**Clase D (OXA-48 y derivadas)**

**OXA-163 (Ent.) y OXA-146 (Aci)**

# ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS?

- Alto grado de resistencia
- Plásmidos --> Potencial de diseminación en brotes y pandemias
- Asociación con clones de alto riesgo
- Implicaciones terapéuticas: disponibilidad de nuevas combinaciones de antimicrobianos con inhibidores de serina $\beta$ -lactamasas( avibactam, relabactam,etc.)

# CARBAPENEMASA



Pasteran, et al. *J Antimicrob Chemother*, 2012 Jul;67(7):1795-7.  
Villegas, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006 Aug;50(8):2880-2.  
Lopez, et al. *Clin Microbiol Infect*, 2011 Jan;17(1):52-6.  
Cifuentes, et al. *Rev Chilena Infectol*, 2012 Apr;29(2):224-8.  
Rojas, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013 Feb;57(2):1101-2.  
Escobar Pérez, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013 Apr;57(4):1957-60.  
Garza-Ramos, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014 Aug;79(4):483-5.  
Rodríguez-Zulueta, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013 Aug;57(8):4086-8.  
Barrios, et al. *Pediatr Infect Dis J*, 2014 Mar;33(3):335.  
Quiñones, et al. *New Microbes New Infect*, 2014 Jul;2(4):123-6.  
Robledo, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011 Jun;55(6):2968-70.  
Gregory, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010 May;31(5):476-84.  
Labrador, et al. *Case Rep Infect Dis* 2014;2014:434987.  
Cejas, et al. *J Clin Microbiol*, 2014 Sep;52(9):3483-5.  
Gomez, et al. *Clin Microbiol Infect*, 2011 Oct;17(10):1520-4.  
Poirel, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011 Jun;55(6):2546-51.  
Gomez, et al. *Clin Microbiol Infect*, 2013 May;19(5):E233-5.  
Picão, et al. *J Antimicrob Chemother*, 2010 Apr;65(4):796-7.  
Nicoletti – Submitted to o *Antimicrobial Agents Chemother* [2015].  
Sampaio, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014 Jun;58(6):3566-7.  
Lincopan, et al. *J Clin Microbiol*, 2005 Jan;43(1):516-9.  
Monteiro, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009 January;53(1):333-334.

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=11862&Itemid=1](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=11862&Itemid=1)

RESEARCH ARTICLE

# Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Seven Latin American Countries



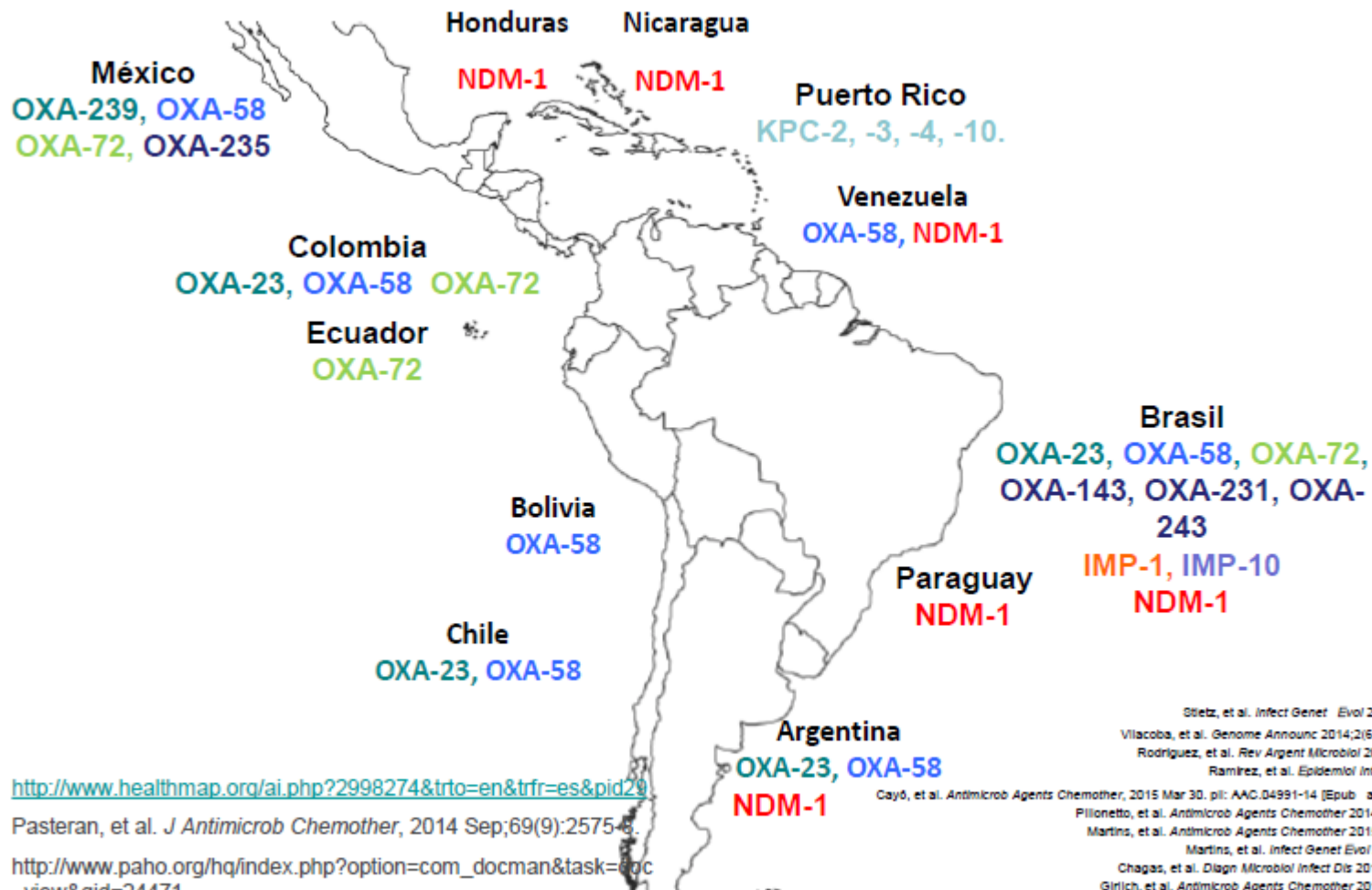
Maria Virginia Villegas<sup>1\*</sup>, Christian J. Pallares<sup>1,2</sup>, Kevin Escandón-Vargas<sup>1</sup>,  
Cristhian Hernández-Gómez<sup>1</sup>, Adriana Correa<sup>1</sup>, Carlos Álvarez<sup>3</sup>, Fernando Rosso<sup>4</sup>,  
Lorena Matta<sup>5</sup>, Carlos Luna<sup>6</sup>, Jeannete Zurita<sup>7</sup>, Carlos Mejía-Villatoro<sup>8</sup>,  
Eduardo Rodríguez-Noriega<sup>9</sup>, Carlos Seas<sup>10</sup>, Manuel Cortesía<sup>11</sup>, Alfonso Guzmán-  
Suárez<sup>12</sup>, Manuel Guzmán-Blanco<sup>12</sup>

Julio 2013 – Nov.  
2014

11 hospitales  
Argentina, Colombia,  
Ecuador, Guatemala,  
México, Perú,  
Venezuela

- 255 ICS por *Enterobacteriaceae*: 53 CRE
- 44 (83%) portaban *bla*<sub>KPC</sub>
- 5 (9%) portaban *bla*<sub>VIM</sub> (todos de México)
- 4 (8%) portaban *bla*<sub>NDM</sub> (todos de Guatemala)
- Ningún aislamiento fue positivo para IMP u OXA-48.

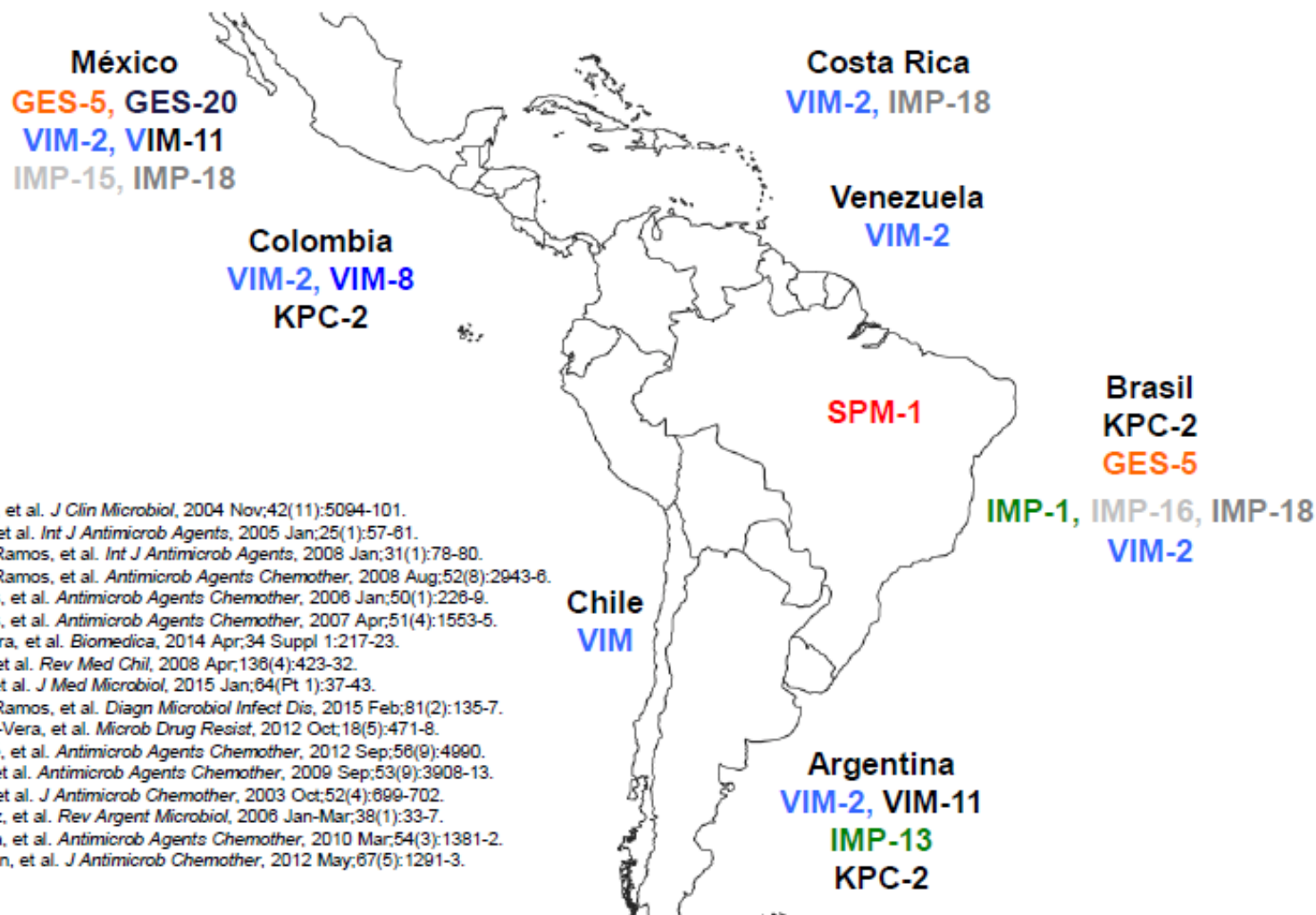
# CARBAPENEMASAS EN ACINETOBACTER SPP.



<http://www.healthmap.org/ai.php?2998274&trto=en&trfr=es&pid29>  
 Pasteran, et al. *J Antimicrob Chemother*, 2014 Sep;69(9):2575-8.  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=24471](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24471)

Stetz, et al. *Infect Genet Evol* 2013;14:294-301.  
 Vilacoba, et al. *Genome Announc* 2014;2(6). pii: e01190-14  
 Rodriguez, et al. *Rev Argent Microbiol* 2014;46(4):320-4.  
 Ramirez, et al. *Epidemiol Infect* 2015;20:1-4.  
 Cayó, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015 Mar 30. pii: AAC.04991-14 [Epub ahead of print]  
 Pilonetto, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(12):7592-4.  
 Martins, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(1):698-701.  
 Martins, et al. *Infect Genet Evol* 2013;20:378-80.  
 Chagas, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79(4):468-72.  
 Girlich, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(5):2976-8.  
 Coelho-Gouza, et al. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(5):E241-4.  
 Martins, et al. *Microb Drug Resist* 2013;19(3):216-23.  
 Olmaco, et al. *Infect Genet Evol* 2013;19:127-33.  
 Tamayo-Legorreta, et al. *New Microbes New Infect* 2014;2(6):173-4.

# CARBAPENEMASAS EN *P. AERUGINOSA*

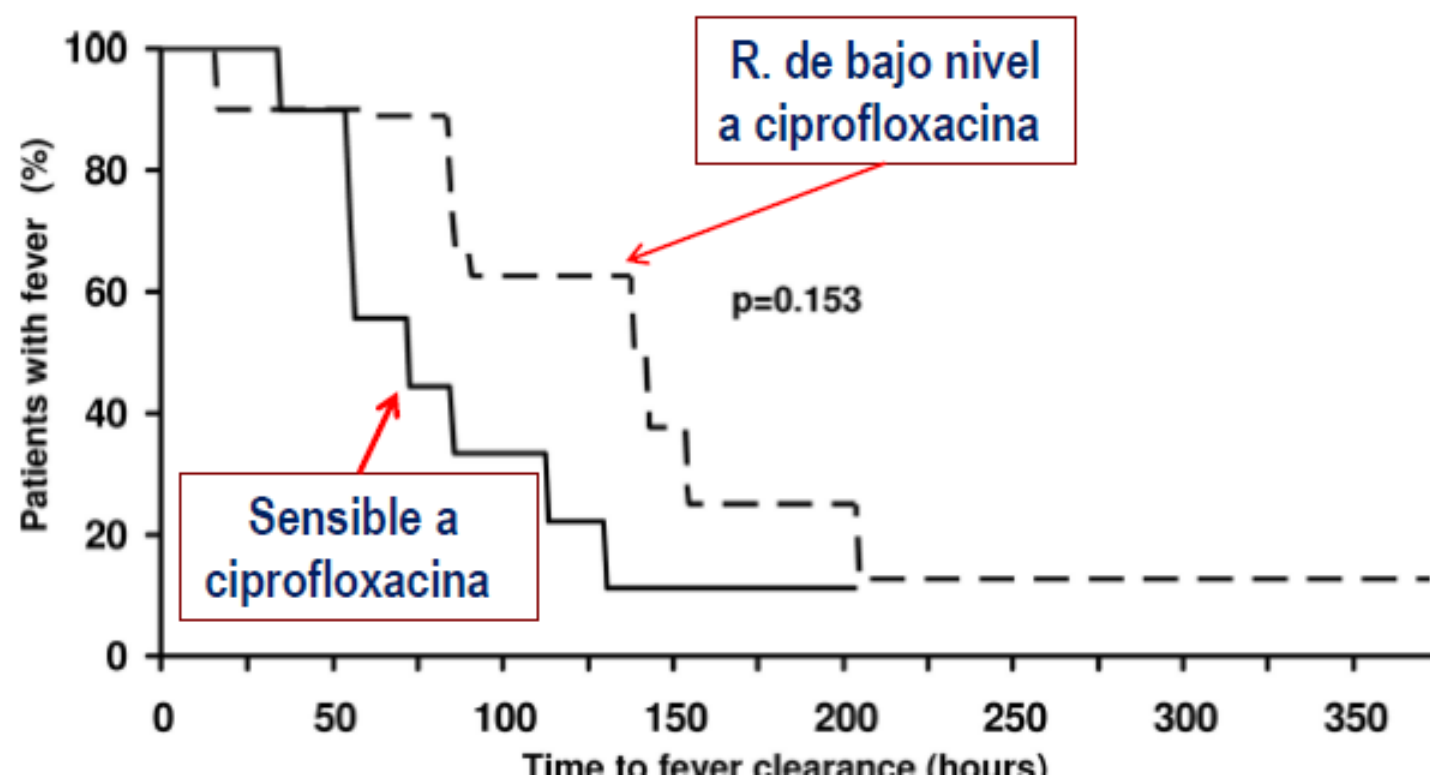


# **ENTEROBACTERIAS RESISTENTES:**

## **3.SALMONELLA**

# Clinical Response and Outcome of Infection with *Salmonella enterica* Serotype Typhi with Decreased Susceptibility to Fluoroquinolones: a United States FoodNet Multicenter Retrospective Cohort Study<sup>▽</sup>

John A. Crump,<sup>1,4\*†</sup> Katrina Kretsinger,<sup>1,4†</sup> Kathryn Gay,<sup>2</sup> R. Michael Hoekstra,<sup>3</sup> Duc J. Vugia,<sup>5</sup> Sharon Hurd,<sup>6</sup> Susan D. Segler,<sup>7</sup> Melanie Megginson,<sup>8</sup> L. Jeffrey Luedeman,<sup>9</sup> Beletshachew Shiferaw,<sup>10</sup> Samir S. Hanna,<sup>11</sup> Kevin W. Joyce,<sup>2</sup> Eric D. Mintz,<sup>1</sup> Frederick J. Angulo,<sup>1</sup> and the Emerging Infections Program FoodNet and NARMS Working Groups



# Clinical Response and Outcome of Infection with *Salmonella enterica* Serotype Typhi with Decreased Susceptibility to Fluoroquinolones: a United States FoodNet Multicenter Retrospective Cohort Study<sup>▽</sup>

John A. Crump,<sup>1,4\*†</sup> Katrina Kretsinger,<sup>1,4†</sup> Kathryn Gay,<sup>2</sup> R. Michael Hoekstra,<sup>3</sup> Duc J. Vugia,<sup>5</sup> Sharon Hurd,<sup>6</sup> Susan D. Segler,<sup>7</sup> Melanie Megginson,<sup>8</sup> L. Jeffrey Luedeman,<sup>9</sup> Beletshachew Shiferaw,<sup>10</sup> Samir S. Hanna,<sup>11</sup> Kevin W. Joyce,<sup>2</sup> Eric D. Mintz,<sup>1</sup> Frederick J. Angulo,<sup>1</sup> and the Emerging Infections Program FoodNet and NARMS Working Groups

	Sensible a ciprofloxacin (<0,12 mg/L)	Sensibilidad disminuida a ciprofloxacin (0,12-1 mg/L)
Disminución de la fiebre en relación al tratamiento (h)*	72 (19-264)	92 (21-373)
Disminución de la fiebre en relación al tratamiento con ciprofloxacin (h)**	64 (34-204)	90 (9-373)
Fracaso del tratamiento	4% (2/46)	17% (4/24)

\* $P < 0.010$ ; \*\* $P = 0.153$

En Perú:

- 115 aislamientos de Salmonella aisladas de hemocultivos de varios hospitales de Lima entre el 2008-2011.
- Salmonella typhi (n=46) y Salmonella no typhi (n=69), 33% y 14% fueron resistentes a ácido nalidíxico.
- Susceptibilidad disminuida a ciprofloxacina en 24% y 13% de las S. typhi y S. no typhy.

# USO ADECUADO DE ANTIMICROBIANOS EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

MD FÁTIMA R. CONCHA VELASCO  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

# DEFINICIÓN

## **Racionalización del Uso de Antimicrobianos:**

*Procesos destinados a asegurar que el Antimicrobiano, dosis, vía de administración y duración de su uso sean los más beneficiosos y seguros para los pacientes y la comunidad.*

*En términos de eficacia, tolerancia, efectos adversos y resistencia bacteriana*

# Uso de antibióticos en la comunidad

¿ Dónde se usan  
los ATB ?

Tipos de uso

Uso cuestionable

Uso en humanos  
(50%)

20 % Hospital

**80 % Comunidad**

Innecesario: 20-50 %

Uso en agricultura  
(50 %)

20 % Terapéutico

**80 % Profiláctico/  
promoción del  
crecimiento**

Altamente  
cuestionable: 40-80 %

# JUSTIFICACIÓN DE ANTIBIOTICOTERAPIA

## ► **Identificación del agente etiológico:**

- Regla en infección hospitalaria y comunitarias graves
- Diferenciar colonización de infección
- **Evidencia** de infección causada por determinado microorganismo
- **Experiencia** que es susceptible a determinado antibiótico (ETS, neumonía y cistitis)

## ► **No todas las infecciones justifican el tratamiento antibiótico**

Ej. bacteriuria asintomática, abscesos superficiales que pueden ser drenados, diarrea sin sangre o flebitis

# JUSTIFICACIÓN DE ANTIBIOTICOTERAPIA

- **Diagnóstico presuntivo de infección se basa en datos clínicos y epidemiológicos**
- **Selección del antimicrobiano** dependerá: información personal de salud, estado huésped, sitio de infección y epidemiología, características del ATB y del agente causal probable
- **Tratamiento empírico justificado cuando no se dispone del diagnóstico del agente causal o la urgencia del caso así lo requiera.**
- **Cuanto antes se inicie el tratamiento adecuado, mayores serán las posibilidades de beneficio**

# PRINCIPIOS GENERALES PARA LA SELECCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

- Seleccionar el número mínimo de medicamentos requeridos.
- Seleccionar con base en la denominación genérica.
- Seleccionar sólo las formas farmacéuticas necesarias para la optimización de la terapia.
- Adoptar un sistema de formulario terapéutico.
- Integrar la selección de medicamentos al proceso de elaboración de protocolos y guías de manejo.

# CARACTERÍSTICAS DEL USO INADECUADO DE ANTIMICROBIANOS

- a) Prescripción en exceso
- b) Omisión de la prescripción
- c) Dosis inadecuada
- d) Duración inapropiada
- e) Selección inadecuada
- f) Gasto innecesario
- g) Riesgo innecesario

# INDICADORES DE PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Indicadores	HLM	HSB	HMA	MDL	HAL
Prop. de prescripción de ATB	80,9%	59,8%	63,4%	51,4%	45,6%
ATB por paciente	1,27	1,10	1,30	1,68	0,77
Prop. ATB sólo con sustento clínico	100,0%	57,1%	79,9%	67,2%	78,3%
Prop. ATB con sustento microbiológico	*	30,1%	22,4%	10,1%	21,7%
Prop. ATB en dosis adecuada	95,5%	88,7%	95,9%	94,1%	95,7%
Prop. ATB en intervalo adecuado	81,3%	89,5%	95,5%	97,5%	93,4%
Prop. ATB en vía adecuada	100,0%	98,5%	100,0%	98,3%	97,8%

\* No se cuenta con un dato exacto referente al sustento microbiológico en este hospital, ya que como se menciona en el texto sólo se realizan cultivos de BK y orina.

HLM: Hospital de Apoyo de La Merced (Junín, Perú).

HSB: Hospital Sergio Bernaldes (Lima, Perú).

HMA: Hospital María Auxiliadora (Lima, Perú).

MDL: Maternidad de Lima (Lima, Perú).

HAL: Hospital Arzobispo Loayza (Lima, Perú).

# FRECUENCIA DE PRESCRIPCIÓN SEGÚN SITIO DE INFECCIÓN

Indicación terapéutica	Frecuencia	Porcentaje
Infección de piel, mucosas y partes blandas	22	30,5%
Infección del sistema nervioso central	2	2,8%
Infección de vías urinarias	3	4,2%
Infección de vías respiratorias	7	9,7%
Infección gastrointestinal y de vías biliares	15	20,8%
Síndrome febril / sepsis	12	16,7%
Infección genital	11	15,3%
Total	72	100,0%

# FRECUENCIA DE PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Antibiótico	Frecuenciaterapéutica	Frecuencia profiláctica	Total	Porcentaje
Aminoglicósidos	36	3	39	37,1%
Gentamicina	35	3		
Amikacina	1	0		
Penicilinas	28	2	30	28,6%
Penicilina G	16	1		
Ampicilina	9	1		
Oxacilina	3	0		
Cloramfenicol	26	2	28	26,7%
Cefalosporinas	12	8	20	19,1%
1ra Generación	3	7		
Cefalotina	0	4		
Cefazolina	3	3		
2da Generación	2	0		
Cefuroxime	2	0		
3ra Generación	7	1		
Ceftriaxona	7	1		
Quinolonas	3	4	7	6,7%
Ciprofloxacino	2	4		
Levofloxacino	1	0		
Clindamicina	4	0	4	3,8%
Metronidazol	2	0	2	1,9%
Furazolidona	1	0	1	0,9%
Azitromicina	1	0	1	0,9%
Macrodantina	1	0	1	0,9%
Cloroquina	1	0	1	0,9%
Total	115	19	134*	105 (100,0%)

\*Algunos pacientes fueron prescritos con más de un antimicrobiano.

# PRESCRIPCIÓN EXCESIVA

Un estudio en México revela que 60 a 80% de las EDAs e IRAs reciben antibiótico en servicios de salud primarios públicos y privados.

- Cuando solo estaba justificado su uso en 10 a 15%.
- También se revela que cuando esta justificado su uso el tipo, la dosis y la duración tendieron a ser incorrectos.



# PRESCRIPCIÓN EXCESIVA

- En el Perú, la prevalencia de prescripción de antimicrobianos supera el 50,0%.
- En el Hospital de Apoyo de la Merced la prescripción de antimicrobianos fue del 80,9%

# PRESCRIPCIÓN INADECUADA.

Factores relacionados a la prescripción inadecuada:

- Educación medica deficiente.
- Influencia de la industria farmacéutica
- Patrones institucionalizados de tratamiento incorrecto
- Percepción de las expectativas del paciente en cuanto a recibir antibióticos.

# PRESCRIPCIÓN INADECUADA.

- Muchos de los tratamientos antibióticos establecidos no están respaldados clínica ni científicamente.
- Están basados en el tradicionalismo o impuestos por la jerarquía.



# PRESCRIPCIÓN INADECUADA

- Hacer una receta por un antibiótico toma un minuto.
- Explicar y convencer a la madre que su hijo no necesita un antibiótico puede tomar muchísimo mas tiempo.



# AUTO- PRESCRIPCIÓN

- Estudio revela que cerca de 90% de las compras de antibióticos para EDAS, sin prescripción, en farmacias, son inadecuadas respecto al tipo, dosis y duración del tratamiento.



# CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL USO DE ANTIMICROBIANOS

- Políticas nacionales
  - Medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS).
- Seguridad
  - En el embarazo.
  - Eventos adversos a medicamentos.
- Principio activo
  - Monofármacos.
  - Combinaciones de eficacia comprobada .

# CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL USO DE ANTIMICROBIANOS

- Registro para su utilización en Perú
- Indicación
  - Gravedad
  - Frecuencia
  - Vulnerabilidad
  - Grupo prioritario
  - Nivel de atención
  - Problema epidemiológico

# CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL USO DE ANTIMICROBIANOS

- Efectividad
  - Medicina basada en la evidencia
  - Aprobación de indicaciones por el DIGEMIC
  - Conceptos FDA y EMEA
- Costo
  - Costo tratamiento
  - Empleo y seguimiento de genéricos

# EVALUACIÓN COSTO/EFFECTIVIDAD



# USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

## USAR CUANDO ES NECESARIO

- NO TODA: fiebre/diarrea/disuria/ exantema/adenopatía/ infiltrado pulmonar/eritema/tos/ expectoración purulenta/ rinorrea
- NO TODA: leucocitosis, desviación a izquierda, elevación de PCR, piuria pleocitosis de LCR ni exudado.
- NI MENOS: todo o cualquier cultivo positivo

¡ Implica infección bacteriana verdadera!  
o necesidad perentoria de usar AB !

# USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

- No todo cuadro infeccioso es bacteriano
- No todo cuadro bacteriano requiere antibióticos
- Los cuadros infecciosos bacterianos que requieren antibióticos no necesariamente responden mejor a antibióticos nuevos que a los tradicionales

# DECÁLOGO DEL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

- 1.- Usar cuando es necesario
- 2.- Usar el/los antimicrobianos apropiados para el agente(s)
- 3.- Usar el/los antimicrobianos apropiados para el huésped en cuestión
- 4.- Usar la dosis adecuada
- 5.- Usar la vía adecuada
- 6.- Tratar por el tiempo apropiado
- 7.- Usar idealmente el agente de espectro más específico
- 8.- Usar el producto menos tóxico: efectos adversos e interacciones
- 9.- Usar el producto menos inductor/seleccionador de resistencia
- 10.- Usar el producto de menor costo posible

# SELECCIÓN APROPIADA DE UN ANTIBIÓTICO

Siempre considerar si el o los antibióticos elegidos:

- Son activos contra el o los posibles agentes
- Llegan al territorio comprometido
- Tienen toxicidad intrínseca baja o aceptable, agraven la enfermedad de base o posean interacciones con otros fármacos
- Tienen respaldo científico o experiencia en esa situación clínica

# USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

## *Recomendaciones para la racionalización*

- Optimización del Uso con guías clínicas y protocolos que establecen los esquemas de uso en cada caso o interconsulta.
- Control, restricción o remoción selectiva de algunos ATM o grupos de ellos.
- Uso rotativo o cíclico de ciertos ATM: ¿?
- Uso de terapia ATM combinada.
- Incluir sistema de vigilancia de resistencia de ATM y control de IIH.

# COMO MEJORAR EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

- Educar a los médicos
- Educar a los pacientes
- Mejores herramientas diagnósticas
- Estimular la investigación objetiva
- Manejo adecuado de la información
- Medidas de restricción (receta retenida)

# PARA REDUCIR EL USO EMPÍRICO DE ANTIMICROBIANOS

- Adecuada historia y examen físico
- Rápidos resultados de laboratorio
- Cultivos y otros tests de laboratorio
- Estrategias de seguimiento

# USO DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA

- Pronta detección del patógeno (antes de salir de la consulta, “ciencia ficción”)
- Reportes de resistencia antimicrobiana
- Técnicas estandarizadas y respaldadas por la literatura

# EJEMPLOS CLÍNICOS DE USO INAPROPIADO

# USO INAPROPIADO

## FARINGITIS

- *Streptococcus B-hemolítico grupo A*, agente causal del 10% de las faringitis en los adultos
- La gran mayoría presenta cuadros autolimitados y solo requiere manejo de soporte
- Tratamiento AB solo beneficia a los pacientes con faringitis por SBGA
- Por lo tanto limitar el uso a aquellos con alta probabilidad de tener una faringitis estreptocócica

# USO INAPROPIADO

## Rino-Sinusitis

- La mayoría de los casos de Rino-Sinusitis agudas son de causa NO bacteriana (infecciones virales no complicadas)
- R-S viral y bacteriana son difíciles de diferenciar solo por el cuadro clínico
- Diagnóstico de R-S bacteriana debe reservarse para aquellos que presentan síntomas 7 o más días, dolor maxilar unilateral, descarga nasal purulenta

# USO INAPROPIADO

## Bronquitis aguda

- Pacientes con el diagnóstico presuntivo de bronquitis aguda, siempre debe descartarse una neumonía
- Pacientes con tos de 3 o más semanas debe solicitarse una Rx de tórax
- Tratamiento AB para bronquitis aguda no complicada NO está recomendado, independiente de la duración de la tos
- Satisfacción del paciente de su manejo depende más de la relación con su médico que el uso de AB

# USO INAPROPIADO

## Síndrome diarreico agudo

- Gran y variado número de agentes etiológicos (virus, bacterias, toxinas de bacterias, parásitos, causas no infecciosas etc.)
- > 80-85% cuadros autolimitados (2-3 días)
- Solo manejo sintomático, de soporte (dieta, hidratación, antiespasmódicos, loperamida)

# USO INAPROPIADO

- Bacteriuria asintomática: Cultivo (+) en un paciente asintomático
- Hallazgo habitual en ancianos, diabéticos
- Bacteriuria asociada a catéter urinario
- No está indicado tratarlas
- No hay impacto en mortalidad
- Si se tratan un % significativo recurre y se seleccionan cepas R

# USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

- Los Antibióticos **NO** SON ANSIOLITICOS
- Son Antibióticos....
- Por favor no se les olvide....

# CONCLUSIONES

- Recetar antibióticos solamente cuando sea probable que beneficien al paciente.
- Recetar un antibiótico que sea específico para las bacterias que puedan estar causando la enfermedad del paciente cuando sea probable que beneficie al paciente.
- Instar a los pacientes a usar antibióticos tal como se indique.
- Colaborar con otros profesionales de atención médica para promover el uso adecuado de antibióticos.
- Seguir revisando y siguiendo las más recientes pautas para la práctica clínica respecto de las infecciones comunes, como las Hojas instructivas detalladas de los CDC para la atención de adultos y niños.