

INFECCIONES INTRA- ABDOMINALES: SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS DE BACTERIAS AEROBIAS Y ANAEROBIAS

Liliana Fernández Canigia

Agosto 2010

Características de la infección abdominal

- Endógenas, polimicrobianas (aerobios y anaerobios)
- Tratamiento inicial empírico basado:
 - ◆ en lugar de adquisición
 - ◆ factores de riesgo del paciente
 - ◆ severidad de la infección
- Infecciones nosocomiales (post-quirúrgicas) y complicadas se sugiere cultivo para evaluar tratamiento.

Infecciones intra-abdominales

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO INADECUADO (TAI) EN PERITONITIS

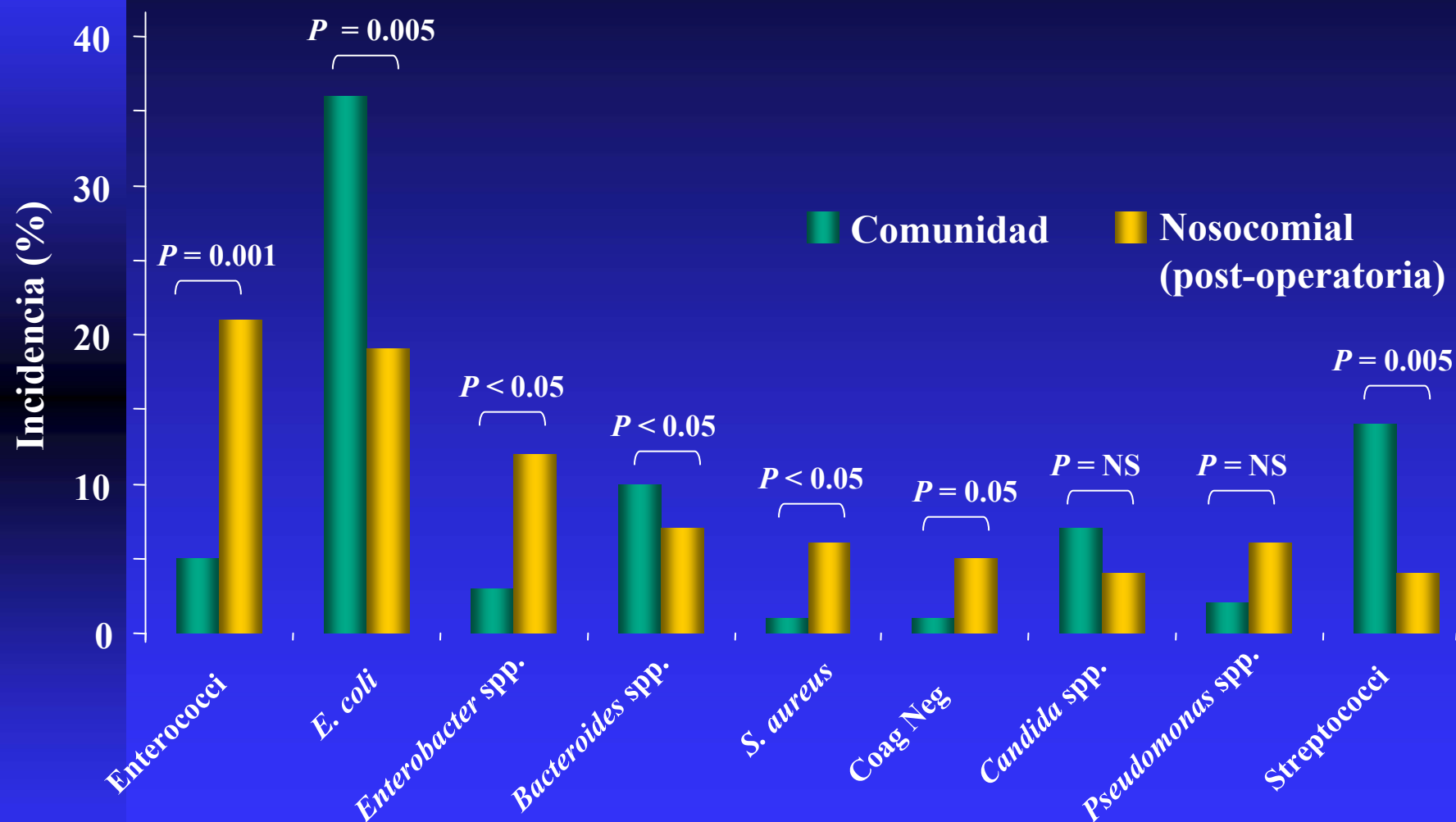
El TAI en peritonitis aumenta la mortalidad.

Krobot K et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Sep;23(9):682-7
Solomkin JS., et al. Clin Infect Dis. 2003 Oct 15;37(8):997-1005.

El TAI en peritonitis aumenta el riesgo de falla clínica, los días de estadía y por ende los costos en salud.

Sturkenboom MC et al. Br J Clin Pharmacol. 2005 Oct;60(4):438-43.
Solomkin JS, et al. Clin Infect Dis. 2003 Oct 15;37(8):997-1005.

Microbiología de las Peritonitis



Peritonitis secundaria.

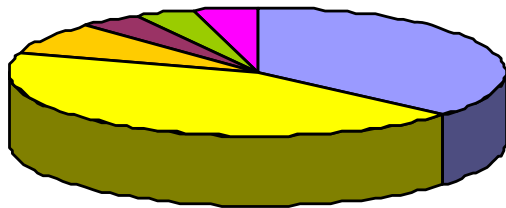
Con rotura de membrana espontánea y post-quirúrgica

	Sexo		Edad (años)		Enfermedad de base (%)			ATB previo* (%)
	F	M	Rango	Promedio	Cáncer	Apendicitis	Otros	
PSRE n=49	19	30	19-87	55.5	31 (n: 15)	33 (n: 16)	36 (18)	50* (n: 44)
PSPQ n=31	14	17	41-91	70.8	65 (n: 20)	3.2 (n: 1)	32 (n: 10)	55** (n: 27)

Berger M.A., Maydana L, Fernández Canigia L
Jornada Microbiología- Rosario 2008

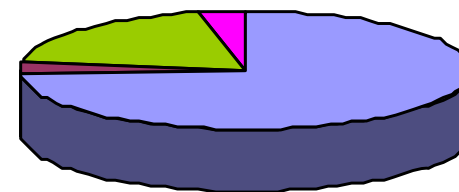
Peritonitis secundaria: Sitio primario de infección

PSRE



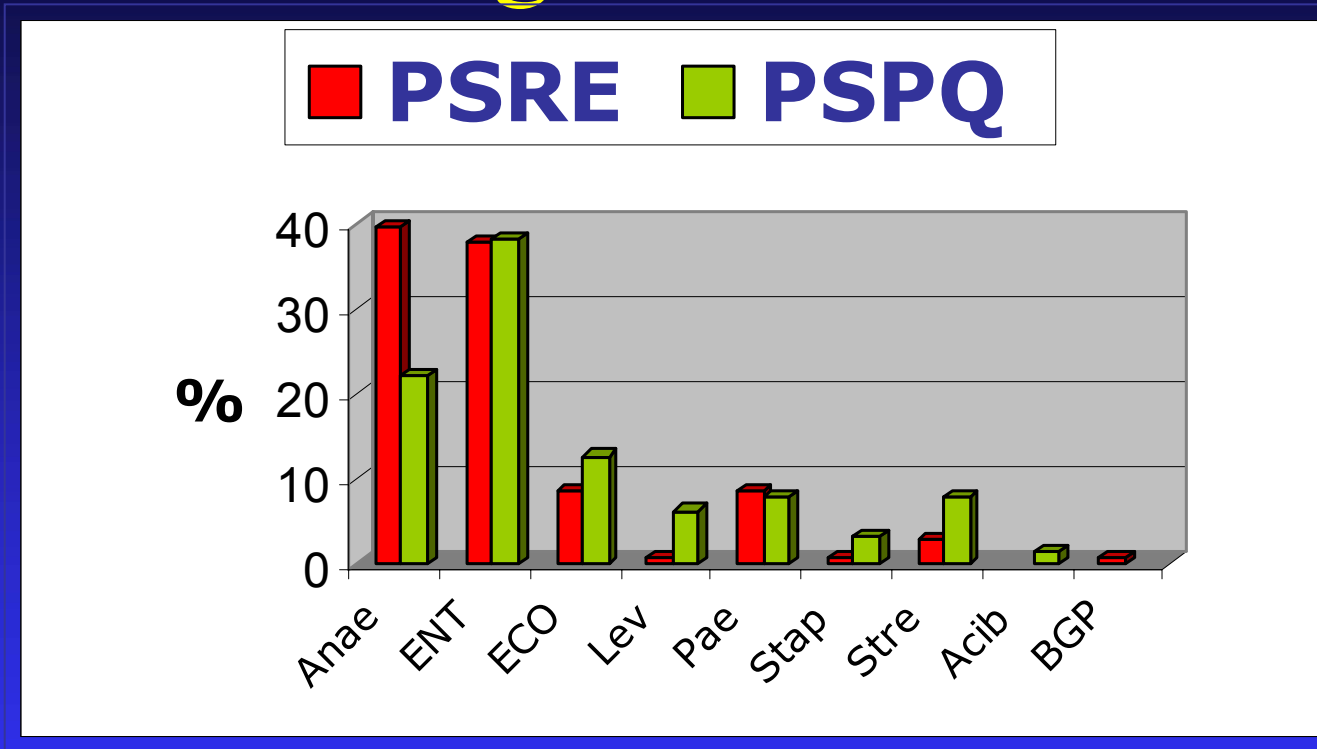
■ colon	■ apéndice
■ vesícula	■ recto
■ Intestino delgado	■ estómago

PSPQ



■ colon	■ recto	■ Intestino delgado	■ estómago
---------	---------	---------------------	------------

Peritonitis secundaria: Microbiología



Anae: anaerobios, ENT: enterobacterias, ECO: enterococos, Lev: levaduras, Pae: *Pseudomonas aeruginosa*, Stap: Estafilococos, Stre: estreptococos, Acib: *Acinetobacter spp.* y BGP: bacilos gram-positivos

Se aisló flora polimicrobiana en 32 cultivos de PSRE (65%) y en 23 (74%) de PSPQ ($p > 0,05$)

Microorganismos aislados en PSRE

PSRE			
<i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i>	25	<i>Escherichia coli</i>	32
<i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i>	7	<i>Klebsiella pneumonia</i>	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	4	<i>Citrobacter spp.</i>	2
<i>Bacteroides vulgatus</i>	3	<i>Proteus mirabilis</i>	2
<i>Bacteroides thetaiotaomicron/ovatus</i>	3	<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Bacteroides caccae</i>	2	<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Bacteroides distasonis</i>	2		
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	2		
<i>Bacteroides uniformis</i>	2		
<i>Prevotella intermedia/nigrescens</i>	3		
<i>Prevotella pigmentada</i>	2		
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1		
<i>Clostridium spp.</i>	5		
<i>Clostridium perfringens</i>	3		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1		

N=49

Berger M.A., Maydana L, Fernández Canigia L Jornada Microbiología- Rosario 2008

17/08/2010

* L. Fernández Canigia

8

Microorganismos aislados en PSPQ

PSPQ			
<i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i>	7	<i>Escherichia coli</i>	12
<i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i>	3	<i>Klebsiella pneumonia</i>	7
<i>Bacteroides thetaiotaomicron/ovatus</i>	2	<i>Enterobacter cloacae</i>	3
<i>Bacteroides caccae</i>	1	<i>Citrobacter</i> grupo <i>freundii</i>	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Bacteroides no fragilis</i>	2	<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Clostridium spp.</i>	2		
Bacilo gram-positivo no esporulado	1		

N= 31

Berger M.A., Maydana L, Fernández Canigia L Jornada Microbiología- Rosario 2008

Guías de tratamiento: IDSA 2010

Tipo de tto.	Infecciones adquiridas en la comunidad	
	ATBs recomendados para infecciones leves a moderadas	ATBs recomendados para infecciones graves
Monoterapia	Ertapenem, cefoxitina, moxifloxacina, tigeciclina	IMI, MERO, DOR y TAZ
Combinados	Cefazolina, cefuroxima, CRO, o CTX- CIP o LEV + Metronidazol	Cefepime, ceftazidima, CIP o LEV+ Metronidazol
	Infecciones Nosocomiales complicadas	
< 20% R a Ps, BLEE enterob, Acineto y otros MDR	Monoterapia. Carbapenemes, TAZ,	Combinación: Cefepime, CAZ + MNZ
BLEE enterobacterias	Carbapenemes- TAZ-	Aminoglucósidos
Ps >20% R CAZ	Cipro, Levo, Moxi, Gati + MNZ	-
MRSA	VAN	---

Diagnosis and Management of complicated intra-abdominal infections
Solomkin JS., et al. Clin Infect Dis. 2010; 50:

Nuevos antimicrobianos para infecciones- intra-abdominales leves a moderadas: Controversias

- **Moxifloxacina** : no se recomienda su uso en pacientes con tto previo con quinolonas: alta resistencia en Bgf (97,1% actividad, Edmiston C, et al, AAC 2004, 65,5% Snyderman et al AAC 2007)
- **Ertapenem**: puede seleccionar enterobacterias resistentes a los carbapenemes, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. (99,1% actividad, Aldridge K, et al, D. Microb. Infect Dis. 2002)
- **Tigeciclina**: amplio espectro, cubre MRSA y otros patógenos no implicados en infecciones leves a moderadas

Guías de tratamiento: SADI-SATI-INE-ADECI 2008

TRATAMIENTOS	Infecciones adquiridas en la comunidad
	Metronidazol + ampicilina sulbactama ó gentamicina ó gentamicina + clindamicina, ceftriaxona+metronidazol
	Infecciones Nosocomiales complicadas
	Cefepime ó CAZ + MNZ ó CLI + ampicacina
	TAZ + ampicacina
	Carbapenemes + ampicacina
VAN (sólo si se aisla SAMR)	

Guía para el manejo racional de la antibioticoterapia en la Unidad de Terapia Intensiva - Parte I -Rev Panam Infectol 2008;10(3):48-64

Infecciones intra-abdominales

RIESGO INCREMENTADO DE INFECCIÓN POR MICROORGANISMOS multi-resistentes

- **Tratamientos antibióticos y hospitalización previa (HP)**

Seguin P, *Clin Microbiol Infect.* 2006 Oct;12(10):980-5.
Solomkin JS, et al. *Clin Infect Dis.* 2003 Oct 15;37(8):997-1005.

- **Riesgo SAMR por tratamientos previos con ciprofloxacina + HP**

Venezia RA, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:375-381.
Gilbert DN, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:883-892.
Evans ME, et al. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41:285-288.

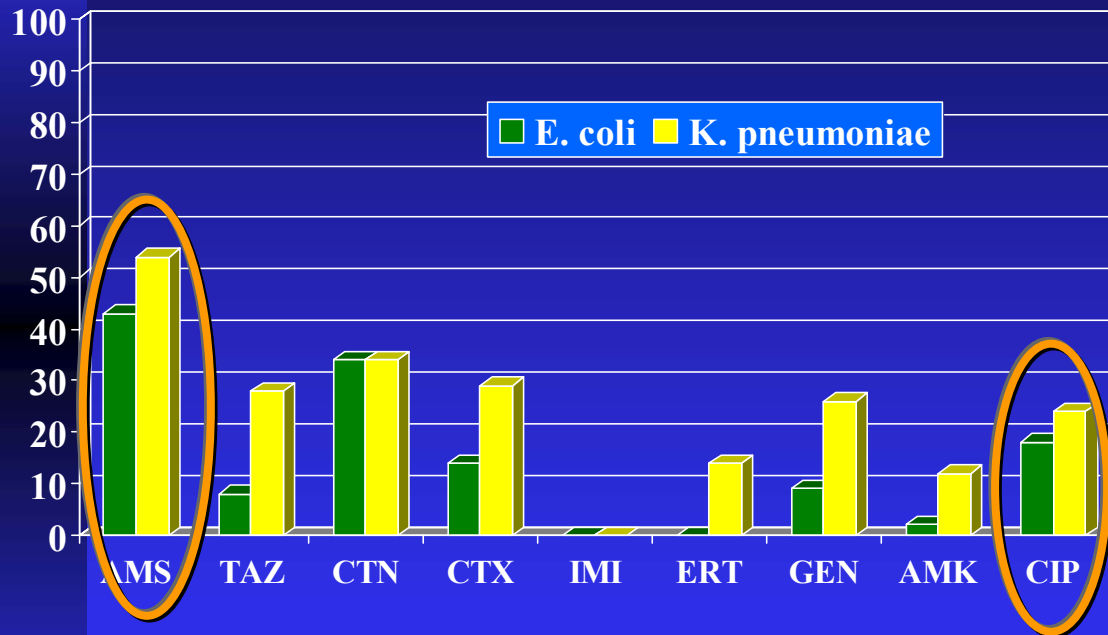
- **Riesgo de ERV por tratamiento previo con quinolonas + ceftriaxona / metronidazol + HP**

Carmeli Y, et al. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:802-807

- **Riesgo de BGN-BLEE por tratamiento ATB previo (C 3raG, quinolonas) + HP**

Bradford PA. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:933-951.
Pena C, et al. *J Hosp Infect.* 1997;35:9-16.

Perfil de resistencia de bacterias aerobias en muestras abdominales: *Escherichia coli* (n: 337) y *Klebsiella pneumoniae* (n: 123), HA 2000-2010



AMP: ampicilina, AMS: ampicilina-sulbactama, TAZ: piperacilina-tazobactam, CTN: cefalotina, CTX: cefotaxima, IMI: imipenem, ERT: GEN: gentamicina, AMK: ampicacina, CIP: ciprofloxacina,

- Quinolonas no deberían ser usadas a menos que la vigilancia indique > 90% de sensibilidad a *E. coli*. (A-II, IDSA)

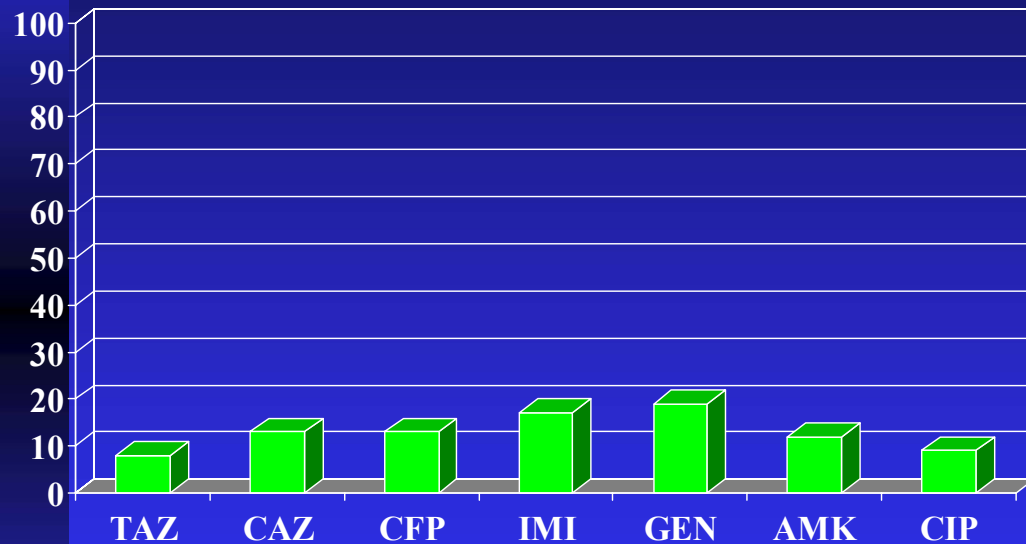
Peritonitis Secundaria: Sensibilidad de las enterobacterias aisladas:

ATB	PSRE (%)	PSPQ (%)	p
C3G	97.5	41.7	<0.05
AMS	72.5	8.3	<0.05
CIP	90.0	75	>0.05
GEN	92.5	75	>0.05

C3G: cefalosporinas de 3ra generación, AMS: ampicilina sulbactama, CIP: ciprofloxacina y GEN: gentamic

- ✓ Todas las enterobacterias fueron sensibles a carbapenemes y a tigeciclina en ambos grupos.
- ✓ No se observó resistencia a vancomicina en enterococos y sólo se obtuvieron dos aislamientos de *E. faecium* resistentes a ampicilina en el grupo PSPQ.
- ✓ Sólo 2 de 5 cepas de PAE fueron resistentes a imipenem y meropenem en el grupo PSPQ.

Perfil de resistencia de bacterias aerobias en muestras abdominales: *Pseudomonas aeruginosa* (n:100)- HA 2000-2010



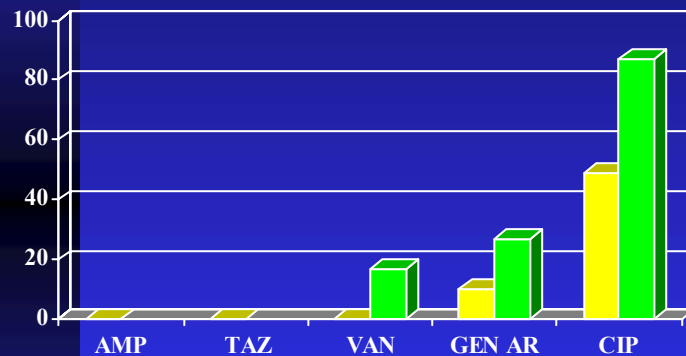
PIP: piperacilina, TAZ: piperacilina-tazobactam, CAZ: ceftazidima, CFP: cefepime, IMI: imipenem, GEN: gentamicina, AMK: amicacina, CIP: ciprofloxacina

- No se recomienda cobertura anti Ps en infecciones de la comunidad leves
- Se recomienda en pacientes de alto riesgo (APACHE II scores > 15) A-I)
- Nosocomial cambia terapia empírica en función de R previa

HA, 2000-2010

Perfil de resistencia de bacterias aerobias en muestras abdominales: *Enterococcus faecalis* (n:125) y *E. faecium* (n:23)

Porcentaje de resistencia



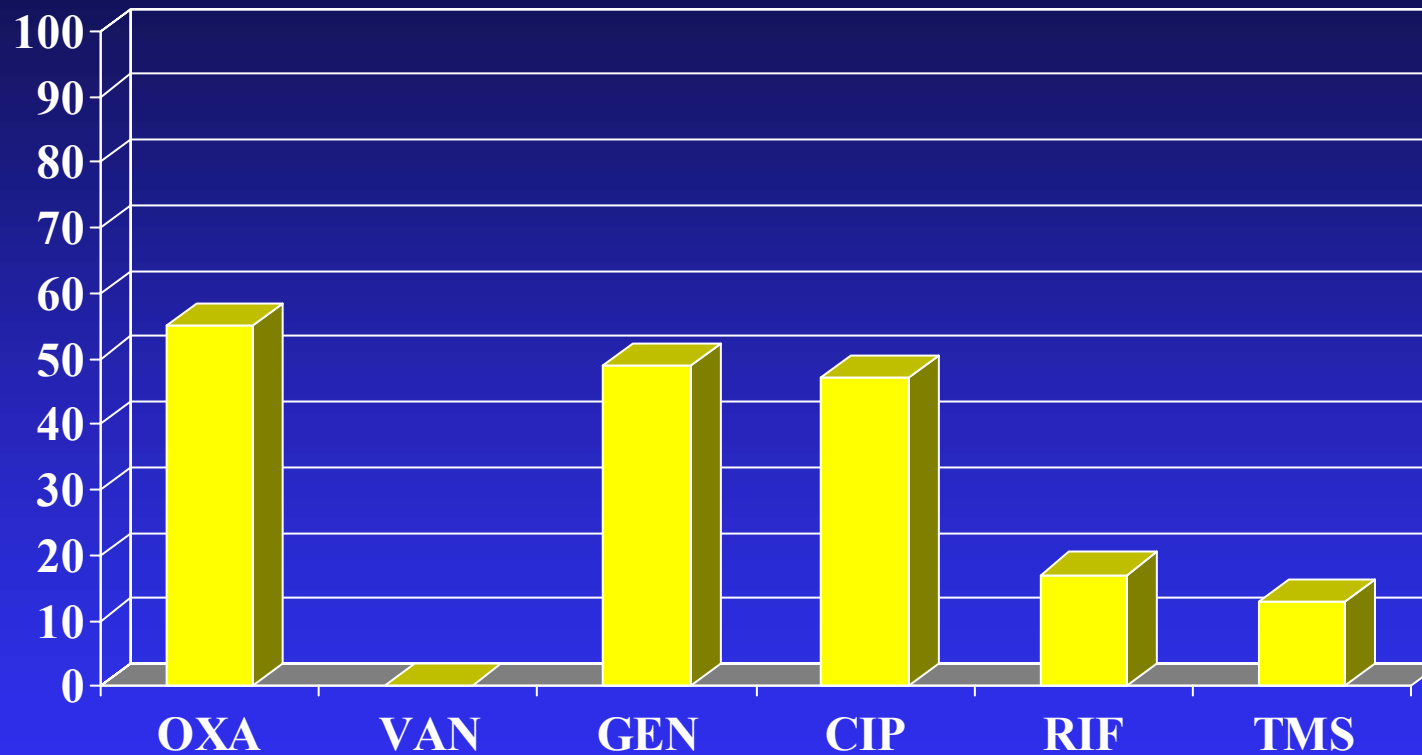
AMP: ampicilina, TAZ: piperacilina-tazobactam, GEN AR: gentamicina alta carga, CIP: ciprofloxacina.

Consideraciones

- No indicada cobertura en IA-leves/moderadas
- Indicado en las de alto riesgo y en nosocomiales guiado por cultivo especialmente para EVR

HA, 2000-2010

Perfil de resistencia de bacterias aerobias en muestras abdominales: *Staphylococcus aureus*



OXA: oxacilina, VAN: vancomicina, GEN: gentamicina, CIP: ciprofloxacina, RIF: rifampicina, TMS: trimetoprima-sulfametoxazol

HA, 2000-2010

I-IA: cobertura frente a anaerobios: IDSA 2010

- Se deben cubrir bacilos anaerobios en IA derivadas de intestino delgado distal, apéndice y colon y en perforaciones gastrointestinales en presencia de obstrucción o íleo paralítico (A-I)
- Clindamicina no es recomendada por la elevada prevalencia de resistencia en Bgf (B-II)
- El uso de moxifloxacin para *B. grupo fragilis* es limitado por la resistencia.
- Cultivos de anaerobios no son necesarios para I-IA adquiridas en la comunidad si hay tratamientos empíricos activos frente a los patógenos anaerobios más frecuentes (B-III) (estudios de vigilancia)

PRIMER ESTUDIO NACIONAL DE VIGILANCIA DE LA SENSIBILIDAD DE *Bacteroides* GRUPO *fragilis*

Fernández Canigia, L(1); Legaria, MC(1); Castello, L(1); Di Martino, A(1); Predari, SC(1); Rossetti, A(1); Rollet, R(1); Carloni, G(1); Bianchini, H(1); Litterio, M(1) y otros participantes de la Vigilancia (2)

1- Subcomisión de Bacterias Anaerobias, SADEBAC, AAM. Dean Funes 472, (C1214AAD), CABA, Argentina. lfcanigia@labdl.com.ar

2- Otros participantes de la vigilancia: Bottiglieri, M (Córdoba, Córdoba), Rocchi M(Córdoba, Córdoba), Marquez, MI (Resistencia, Chaco), Machain M (Junín, Bs As), Mauro MC (San Genaro, Santa Fe), Nuñez MR (Neuquén, Neuquén), Ballester D (CABA).

SADI, mayo 2010

Objetivo

- Determinar el patrón de sensibilidad a 10 antibióticos (ATB) de las especies de Bacteroides grupo fragilis (Bgf) aisladas de muestras clínicas de centros hospitalarios de Argentina.

Materiales y métodos

- **Cepas:** se incluyeron **363 aislamientos** únicos y consecutivos de Bgf procedentes de 17 centros de la República Argentina, correspondientes al período 2006-2009: *Bacteroides fragilis* (198), *Bacteroides thetaiotaomicron/ovatus* (69), *Bacteroides caccae* (30), *Bacteroides vulgatus* (27) y otros Bgf (39).

Porcentaje de sensibilidad de aislamientos de *Bacteroides* grupo *fragilis* frente a 10 antibióticos

Microorganismos (n)	% de sensibilidad									
	AMS	TAZ	CXT	ERT	IMI	DOR	CLI	MET	MOX	TIG
<i>B. fragilis</i> (198)	97	99	83	96	99	97	75	100	90	99
<i>B. thetaiotaomicron</i>	87	99	49	90	99	97	42	100	90	100
<i>B. caccae</i> (30)	90	100	63	95	100	96	63	100	87	97
<i>B. vulgatus</i> (27)	74	96	81	100	100	100	67	100	81	100
Otros <i>B. grupo fragilis</i> (39)	87	97	62	97	100	100	51	100	79	95

AMS: ampicilina/sulbactama, TAZ: piperacilina/tazobactam, CXT: cefoxitina, ERT: ertapenem; IMI: imipenem; DOR: doripenem; CLI: clindamicina; MET: metronidazol; MOX: moxifloxacina; TIG: tigeciclina

β -lactámicos: Mecanismos de resistencia

■ β -lactamasas

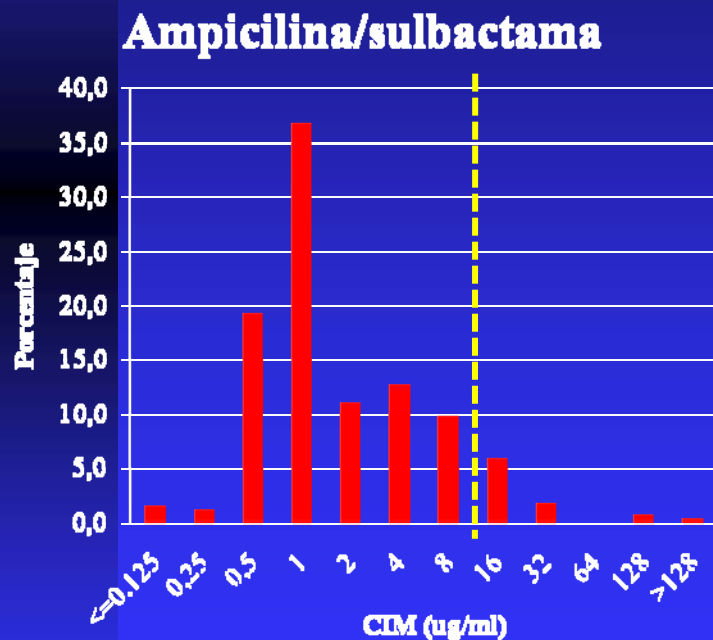
- ◆ Cefalosporinasa cromosómica, clase A/ grupo 2e, inhibible por ac. clavulánico: *Bacteroides* grupo *fragilis* y *Prevotella* spp.:
 - ◆ 1993- Rogers, MB. **cepA** *Bacteroides fragilis*. No activa frente cefamicinas y penems >70% de *B. fragilis*.
 - ◆ 1993- Parker, AC and Smith J.: **cfxA** *B. vulgatus*. Hidroliza lentamente Cefoxitina, ??? < 1% de las cepas.
 - ◆ 2001- Madinier I et al. **cfxA2**, *Prevotella intermedia* y otras especies de *Prevotella*

β -lactámicos: Mecanismos de resistencia Infrecuentes

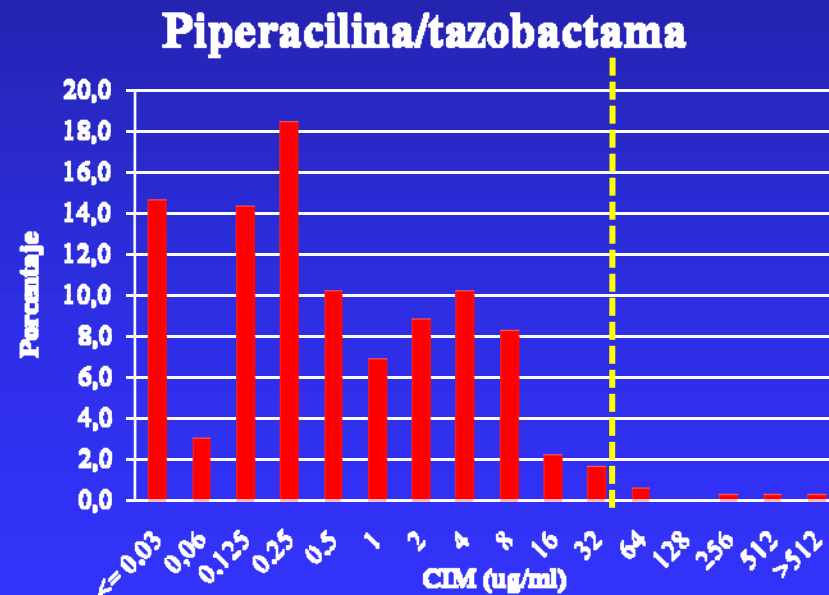
- **Bombas de eflujo:** sobre expresión: bmeB- (multidroga): resistencia a cefoxitina (JAC 2006)
- **PLP de baja afinidad**
 - ◆ Resistencia a cefoxitina y otras cefalosporinas en Bgf
 - ◆ R en cocos gram-positivos anaerobios
- **Impermeabilidad**
 - ◆ Recientemente estudiado en Bgf, *Pophyromonas* y fusobacterias.
 - ◆ Deficiencias de OMP: R a cefoxitina

β -lactámicos+ inhibidores

Microorganismos (n)	% S	
	AMS	TAZ
<i>B. fragilis</i> (198)	97	99
<i>B. thetaiotaomicron</i> <i>/ovatus</i> (69)	87	99
<i>B. caccae</i> (30)	90	100
<i>B. vulgatus</i> (27)	74	96
Otros <i>B.</i> grupo <i>fragilis</i> (39)	87	97



%S total: 92%



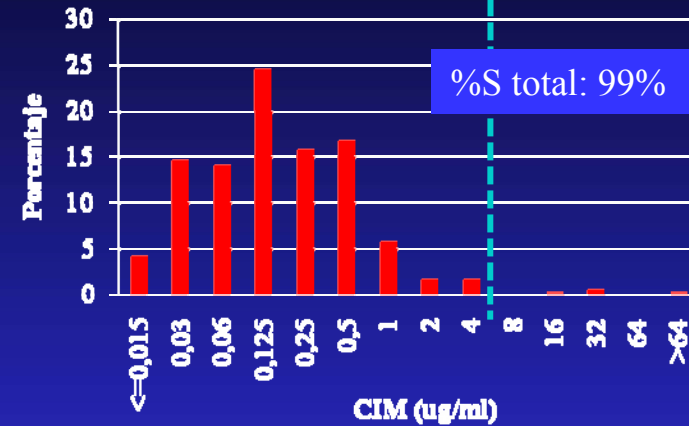
%S total: 99%

La línea sobre los gráficos indica el punto de corte de sensibilidad

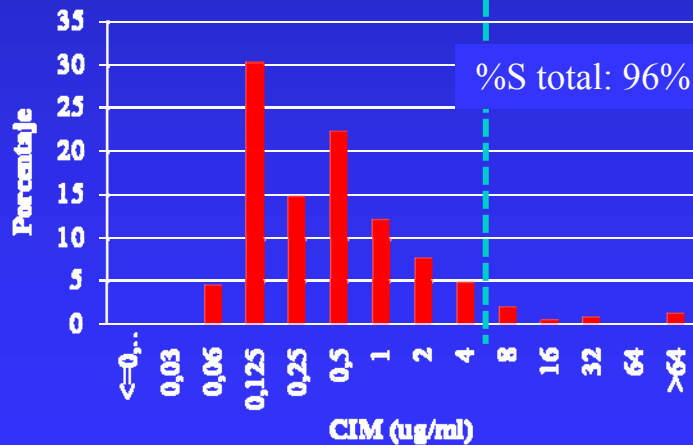
Microorganismos (n)	% Sensibilidad		
	ERT	IMI	DOR
<i>B. fragilis</i> (198)	96	99	97
<i>B. thetaiotaomicron</i>	90	99	97
<i>B. caccae</i> (30)	95	100	96
<i>B. vulgatus</i> (27)	100	100	100
Otros <i>B.</i> grupo <i>fragilis</i> (39)	97	100	100

Distribución de las CIM de los tres carbapenemes de todas las especies

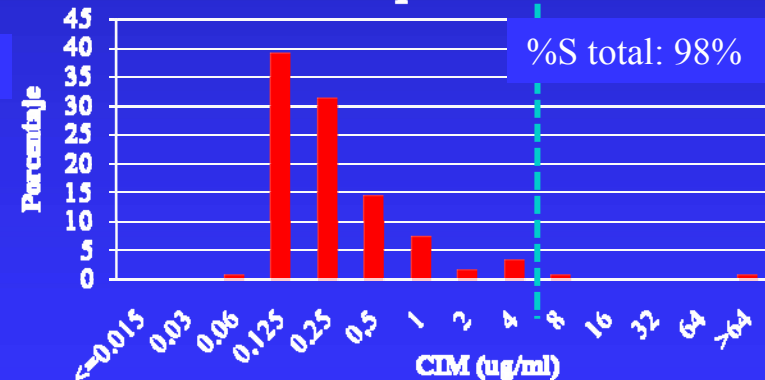
Imipenem



Ertapenem



Doripenem



β -lactámicos: Mecanismos de resistencia

■ **Metallo β -lactamasas: Clase B, grupo funcional 3 de K. Bush no inhibible por clavulánico, inhibible por EDTA en *Bacteroides fragilis*.**

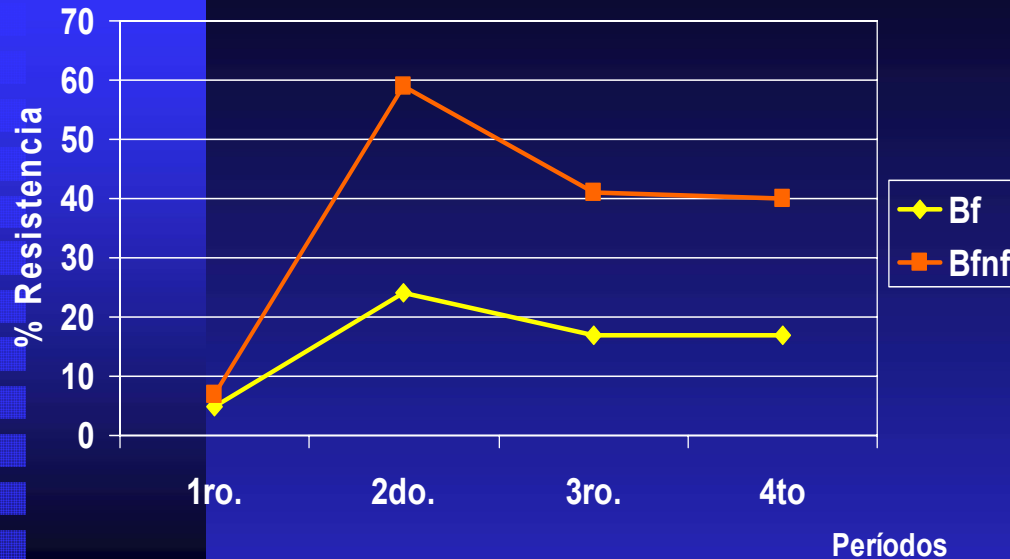
- ◆ Hidrolizan carbapenemes y todos los otros β -lactámicos incluyendo cefamicinas
- ◆ Descriptas en Bf (Cuchural et al, 1986)
- ◆ *ccrA* ó ***cfiA*** (\cong 5% cepas)
- ◆ Secuencias de inserción con promotores de la Ez: mutación aumenta la expresión.
- ◆ Expresión: < 0,8%
- ◆ Transferible-
- ◆ Infrecuente (Snydman et al, 2007, 0,4%-n 5225; Betriu et al 2005, 0,7% -n 400, 4% Argentina, 2010).

Porcentaje de sensibilidad de aislamientos de *Bacteroides* grupo *fragilis* frente a 10 antibióticos

Microorganismos (n)	% de sensibilidad									
	AMS	TAZ	CXT	ERT	IMI	DOR	CLI	MET	MOX	TIG
<i>B. fragilis</i> (198)	97	99	83	96	99	97	75	100	90	99
<i>B. thetaiotaomicron</i>	87	99	49	90	99	97	42	100	90	100
<i>B. caccae</i> (30)	90	100	63	95	100	96	63	100	87	97
<i>B. vulgatus</i> (27)	74	96	81	100	100	100	67	100	81	100
Otros <i>B. grupo fragilis</i> (39)	87	97	62	97	100	100	51	100	79	95

AMS: ampicilina/sulbactama, TAZ: piperacilina/tazobactam, CXT: cefoxitina, ERT: ertapenem; IMI: imipenem; DOR: doripenem; CLI: clindamicina; MET: metronidazol; MOX: moxifloxacina; TIG: tigeciclina

Cefoxitina



Cefoxitina y Clindamicina: variación de la resistencia a través de los años

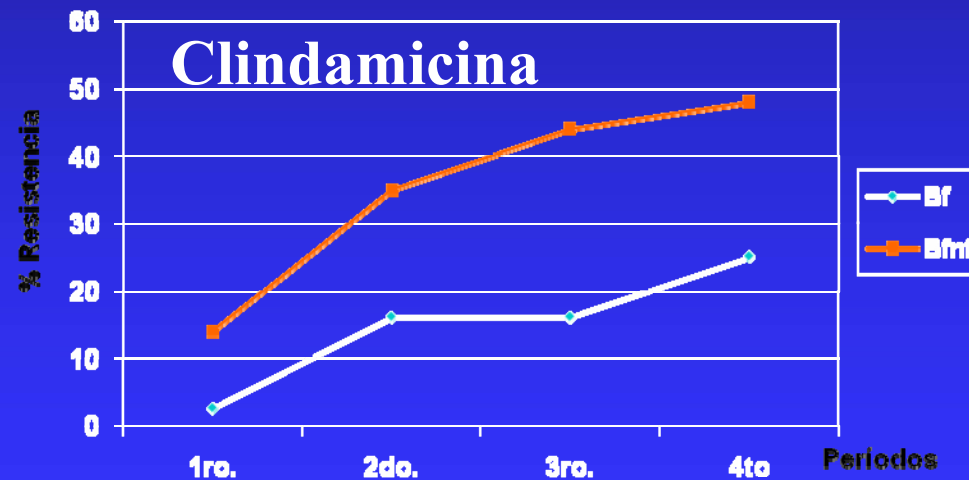
Períodos

1ro.: 1989-1991- Nro. cepas: 53*

2do.: 1996-1998- Nro. cepas: 82*

3ro.: 1999-2000 - Nro. cepas: 65*

4to: 2006-2009- Nro cepas 363



*Susceptibility trends of *Bacteroides fragilis* group isolates from Buenos Aires, Argentina Subcomisión de Anaerobios, RAM(2007), 39:156-160. ISSN 0325-7541- Bf: *B. fragilis*; Bfnf: *Bacteroides* grupo *fragilis* no *fragilis*

Metronidazol: Propiedades y Mecanismo de acción

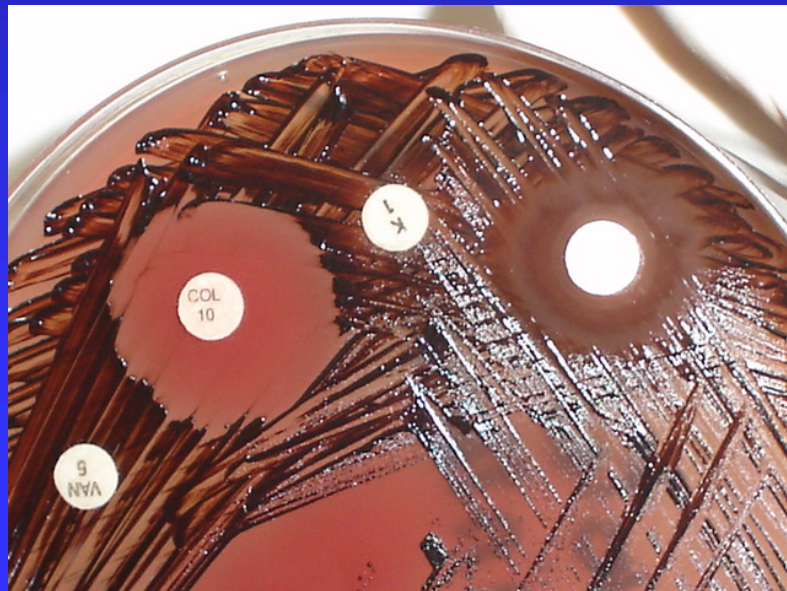
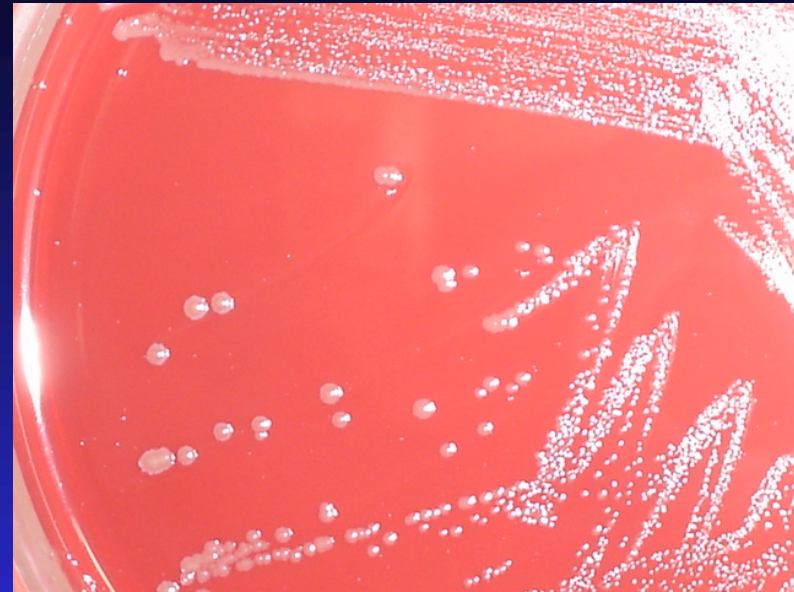
- Difunde a lo tejidos incluyendo SNC
- El ATB con mejor actividad bactericida frente a anaerobios.
- No activo frente a bacilos gram-positivos NO esporulados: *Actinomyces* spp. , *Propionibacterium* spp. (< 25% de actividad)
- Pobre actividad frente a cocos anaerobios (70% de actividad)
- **Resistencia infrecuente (<0,1% a 4%)** Snyderman et al, 2007, 1 cepa en 5225 aislamientos, Betriu et al, 2005, 0%, Katsandri A et al, 2006, 4%)

ACTIVIDAD “IN VITRO” DE 10
ANTIMICROBIANOS FRENTE A BACTERIAS
ANAEROBIAS ESTUDIO MULTICENTRICO,
1999-2002

Litterio M, Bianchini H, Carloni G, Castello L,
Di Martino A, Fernández Canigia L, Greco G,
Legaria C, Rollet R, Rossetti A y Predari S.

Subcomisión de Bacterias Anaerobias. SADEBAC-AAM. Buenos
Aires. Argentina

- *Prevotella pigmentadas y no pigmentadas*
- *Porphyromonas spp.*
- *Fusobacterium spp.*
- *Otros BGN*



Resistencia de 166 cepas de bacterias frente a 10 ATB

Subcomisión de Bacterias Anaerobias, SADEBAC-AAM

Especies	Antibióticos									
	(% I + R)									
	AMP	AMS	CXT	CRO	IMP	PIP	TAZ	AZI	CLI	MTZ
Pre (21)	52	0	0	0	0	0	0	18	5	0
Por (10)	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0
Fu (26)	12	0	4	0	0	0	0	52	4	0
C spp (12)	25	0	0	8	0	0	0	73	25	0
CGP (22)	14	4	0	0	0	0	0	59	4	0

Bgf: *Bacteroides* grupo *fragilis*; Pre: *Prevotella* spp.; Por: *Porphyromonas* spp.; Fu: *Fusobacterium* spp.; Cd: *Clostridium difficile*; C spp: *Clostridium* spp.; CGP: cocos gram-positivos. AMP: ampicilina, AMS: ampicilina sulbactama, CXT: cefoxitina; CRO: ceftriaxona; IMI: imipenem; PIP: piperacilina; TAZ: piperacilina-tazobactama; AZI: Azitromicina; CLI: clindamicina; MTZ: metronidazol.

Infecciones intra-abdominales: Microbiología y tratamiento

- Cobertura para aerobios y anaerobios
- Basado en la epidemiología local (aerobios) especialmente en las nosocomiales o asociadas a cuidados de la salud
- Anaerobios: basado en vigilancia nacional o estudios particulares en persistencia del mo
- Cultivo de mo indicado en pacientes de alto riesgo, que han sido expuestos a antibióticos y hospitalización prolongada



**Gracias por su
atención!**

Materiales y métodos: Puntos de corte (CLSI, 2007)

Antimicrobianos	Puntos de corte (CIM µg/ml)		
	S	I	R
Ampicilina-sulbactama	≤8/4	16/8	≥32/16
Piperacilina-tazobactama	≤32/4	64/4	≥128/4
Cefoxitina	≤16	32	≥64
Imipenem	≤4	8	≥16
Ertapenem	≤4	8	≥16
Doripenem	≤4	8	≥16
Clindamicina	≤2	4	≥8
Metronidazol	≤8	16	≥32
Moxifloxacina	≤2	4	≥8
Tigeciclina	≤2	4	≥8