



Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red

Francisco Silva O., Marcela Cifuentes D. y M. Eugenia Pinto C.,
en representación del Grupo Colaborativo de Resistencia Antimicrobiana

Results of antimicrobial susceptibility surveillance in Chile: Consolidating a network

Antimicrobial resistance is an increasing public health issue. Creation of surveillance networks is a matter of major importance for antimicrobial resistance understanding and monitoring. Also, they contribute to design actions for controlling its appearance and dissemination. In 2007 a collaborative group in antimicrobial resistance was formed, representing several health institutions across the country. In this paper we report the results of 2009 surveillance with emphasis in its interpretation, limitations and future perspectives.

Key words: Drug resistance, bacterial, anti infective agents, epidemiology.

Palabras clave: Resistencia bacteriana, antimicrobianos, epidemiología.

Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago (FSO, MEPC)
Hospital San Borja Arriarán, Santiago (MCD)

Conflictos de interés. Los autores declaran que han recibido apoyo logístico de MSD Chile para la organización de las reuniones de coordinación del grupo colaborativo. MSD no ha tenido influencia sobre las decisiones del método de vigilancia, selección de los participantes del grupo, generación o análisis de los resultados. Los autores no han recibido remuneraciones de MSD u otra institución por su participación en el grupo colaborativo.

Recibido: 7 de enero 2011

Correspondencia a:
Francisco Silva Ojeda
fsliva@redclinicauchile.cl

Introducción

La emergencia de resistencia a antimicrobianos constituye un problema real en la atención de salud^{1,2}. Hay evidencias de cambios epidemiológicos significativos en los últimos 25 años en relación a las infecciones adquiridas en el ámbito hospitalario y en la comunidad. Entre los cambios de mayor impacto destaca el incremento de la resistencia³. Por ello, la Organización Mundial de la Salud ha enfatizado la necesidad de implementar, entre otros, programas de vigilancia y programas de intervención, que puedan traducirse en la reducción de la mortalidad asociada a infecciones, la morbilidad y los costos socioeconómicos que implica la resistencia a antimicrobianos⁴.

Se sabe que los esfuerzos orientados a su control se refieren, muy especialmente, a la prevención y control de infecciones, al uso prudente de los antimicrobianos y, en forma muy importante, a la vigilancia de la resistencia¹. Esta vigilancia permite obtener la información necesaria para conocer la magnitud de los problemas en una determinada región y evaluar posteriormente el impacto global de las intervenciones que se proponen y que están orientadas a su reducción y control⁵.

La obtención de datos cuantitativos de resistencia en microorganismos considerados claves por su prevalencia y/o por sus particulares mecanismos de resistencia, es considerada un factor fundamental en la comprensión del fenómeno, favoreciendo el diseño de estrategias destinadas a prevenir la emergencia de nuevas resistencias y su

posterior diseminación^{1,6-8}. Estos estudios de vigilancia permiten además establecer las tendencias en un patógeno determinado y, en especial, reconocer problemas emergentes en los microorganismos vigilados⁹.

A ello se agrega que los datos obtenidos pueden ser comparados en períodos de tiempo sucesivos, permitiendo conocer la dinámica del proceso en una determinada zona geográfica y en un grupo de hospitales representativos⁶. También el conocimiento y difusión de los hallazgos referidos a la distribución de los perfiles de resistencia en las infecciones más frecuentes, puede favorecer las recomendaciones para un uso adecuado de antimicrobianos¹. Estos programas de vigilancia continua que estudian cepas representativas de diferentes áreas geográficas, son necesarios para conocer datos en tiempo real y su objetivo es introducir medidas efectivas de control que respondan a la información objetivada.

Se reconoce que la recolección sistematizada de información, el análisis e interpretación de los datos, facilitarán la planificación e implementación de programas, la necesaria difusión de los datos obtenidos y la posterior evaluación de su impacto en la práctica clínica y en salud pública¹.

En este contexto, desde el año 2007 un grupo de microbiólogos e infectólogos de hospitales públicos, institucionales, universitarios y clínicas privadas se ha reunido periódicamente para establecer los lineamientos básicos de una red de vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana, de alcance nacional, que pueda producir datos de manera estandarizada, mantenida y comparable en el tiempo.



A partir de ello, se cuenta con datos desde el año 2007 a la fecha, siendo el 2008 y 2009, años en que se avanzó hacia la consolidación de la red.

En el presente artículo, se presentan los datos consolidados de los establecimientos que aportaron la información del año 2009 como una primera aproximación a la difusión de estos contenidos (Tabla 1).

Materiales y Métodos

Se utilizó un sistema de recopilación de datos similar al sugerido por el *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*^{10,11} donde los laboratorios de microbiología recolectaron su información local y la enviaron en planilla estándares iguales para todos los centros y luego se centralizó la consolidación de los mismos en una única base de datos general.

Se estableció una vigilancia anual, informando números (no porcentajes) de cepas totales probadas para cada combinación antimicrobiano/microorganismo y número de cepas susceptibles. Se indicó que las cepas a seleccionar debían ser: sólo una cepa por especie por paciente –la primera en caso de que tuviera varios aislados–, diferenciado por procedencia (ambulatorio, hospitalizado), de algunos sitios como sangre, orina o todos juntos. Además, sólo debían ser incluidas cepas

provenientes de muestras para diagnóstico clínico y no para vigilancia epidemiológica.

Los datos se obtuvieron a través de diversas formas, yendo desde lo manual (contando cada aislado) a sistemas informáticos propios de la institución, programa Whonet (OMS, www.whonet.org), Kernmic® y BactLab®.

Para el total de cepas reportadas por cada hospital, se calculó los porcentajes de susceptibilidad frente a cada agente antimicrobiano. Los resultados se expresan como un conglomerado de todos los centros, manteniéndose anónimos los resultados de cada centro en particular.

Los centros mantuvieron sus respectivas políticas de obtención de muestra y procedimientos de cultivos y antibiogramas. No se intervinieron ni supervisaron los procedimientos de control de calidad o el sistema de registro de los resultados de pacientes individuales.

Los microorganismos a vigilar se seleccionaron en forma consensuada en reunión con la mayoría de los participantes el año 2007. Estos son: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus* spp y *Streptococcus pneumoniae*, agregándose en el año 2008, *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus aureus*. Para cada microorganismo se solicitó informar ciertos tipos de muestras (sangre, orina o sin diferenciación) y categorizarlos según origen (pediátrico o adulto) y procedencia (ambulatorio, unidad de paciente crítico, servicio hospitalizado no crítico o sin diferenciación de servicio) (Tabla 2).

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

Centros Informantes 2009*
Hospital Regional de Iquique
Hospital Naval "Almirante Nef"
Hospital Roberto del Río
Hospital Clínico Universidad de Chile
Hospital de la Fuerza Aérea "Dr. Raúl Yazigi"
Hospital Dipreca
Hospital Militar de Santiago
Hospital del Salvador
Hospital Luis Calvo Mackenna
Integramédica
Hospital Clínico Universidad Católica
Hospital San Borja Arriarán
Hospital Higuera de Talcahuano
Hospital Regional de Concepción
*Se debe destacar, además, la participación de otros centros en la recolección de datos del año 2008: H. San Juan de Dios, H. Gustavo Fricke, Clínica Las Condes y, del año 2007: H. Sótero del Río, H. San José y H. Barros Luco Trudeau.

Resultados

Centros participantes: Del total de centros que participó en el grupo colaborativo, enviaron datos para el período 2009, 14 centros. En conjunto, estos representan un total de 4.711 camas de pacientes, correspondiendo a camas críticas 528 de ellas. Los centros se distribuyeron en las regiones de Tarapacá (I^a), Valparaíso (V^a), Metropolitana (XIII^a) y Bío-Bío (VIII^a).

Resultados acumulados de susceptibilidad

Escherichia coli. En las Tabla 3 y 4 se muestra la susceptibilidad *in vitro* de las cepas de *E. coli* aisladas desde urocultivos de pacientes hospitalizados y ambulatorios, tanto en niños como en adultos. Lo mismo para cepas aisladas desde hemocultivos.

En el caso de las cepas urinarias de adultos destaca la baja susceptibilidad a ampicilina y cotrimoxazol, la que es significativamente menor en cepas de pacientes hospitalizados. Si bien para cefalotina la susceptibilidad en cepas de pacientes ambulatorios alcanza a 68,2%, en 16.112 cepas estudiadas existe 22,2% de cepas intermedias a cefalotina y sólo 10% de cepas resistentes. Este



dato puede resultar interesante especialmente en aislados provenientes de vía urinaria. Aunque no se solicitó el porcentaje de β -lactamasas de espectro extendido (β LEE) presente en las cepas informadas, se observa que 5,6 y 21% de las cepas urinarias de pacientes ambulatorios y hospitalizados, respectivamente, no son susceptibles a cefalosporinas de 3ª generación.

Klebsiella pneumoniae. En la Tabla 5 se muestran los resultados de susceptibilidad *in vitro* de *K. pneumoniae* frente a carbapenémicos. Destaca un porcentaje entre 90 y 93% de cepas susceptibles a ertapenem, dependiendo de la procedencia. Esta susceptibilidad es muy variada entre los centros, con un rango entre 44 y 100% en unidad de paciente crítico (UPC) y entre 64 y 99% en unidades no críticas.

Enterobacter cloacae. En la Tabla 7 se muestran los resultados de susceptibilidad *in vitro* a carbapenémicos. Sólo se cuenta con datos de adultos ya que no hay cepas suficientes para análisis en pacientes pediátricos. Destaca que en ertapenem sólo existe ~80% de susceptibilidad pero, igual que en los casos anteriores, hay que destacar su variabilidad entre los distintos centros, con un rango entre 71 y 100% de cepas susceptibles y que además no existe una concordancia total entre el número de cepas testeadas para ertapenem, imipenem y meropenem.

Pseudomonas aeruginosa. En este caso destaca que para ninguno de los antimicrobianos, salvo colistín, el porcentaje de cepas susceptibles supera el 80%. En particular, en el caso de los carbapenémicos en pacientes hospitalizados, la susceptibilidad es variable entre los dis-

Tabla 2. Agentes vigilados según tipo de muestra y procedencia de las mismas

Agente	Muestra	Procedencia
<i>Escherichia coli</i>	Orina (urocultivos)	Ambulatoria Hospitalizados
	Sangre (hemocultivos)	Independiente de la procedencia
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cualquier tipo	Unidades de paciente crítico (UPC) Servicios no crítico (no UPC) Hospitalizados en general
<i>Enterobacter cloacae</i>	Cualquier tipo	Unidades de paciente crítico (UPC) Servicios no críticos (no UPC) Hospitalizados en general
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cualquier tipo	Unidades de paciente crítico (UPC) Servicios no críticos (no UPC) Hospitalizados en general
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cualquier tipo	Unidades de paciente crítico (UPC) Servicios no críticos (no UPC) Hospitalizados en general
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cualquier tipo	Ambulatorio Unidades de paciente crítico (UPC) Servicios no críticos (no UPC) Hospitalizados en general
<i>Enterococcus faecium</i>	Cualquier tipo	Unidades de paciente crítico (UPC) Servicios no críticos (no UPC) Hospitalizados en general
<i>Enterococcus faecalis</i>	Cualquier tipo	Unidades de paciente crítico (UPC) Servicios no críticos (no UPC) Hospitalizados en general
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sangre (hemocultivos), líquido cefalorraquídeo y otros líquidos estériles	Independiente de la procedencia

Tabla 3. Susceptibilidad *in vitro* de *Escherichia coli* año 2009 en población adulta. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Urocultivos ambulatorios	Urocultivos hospitalizados	Hemocultivos
	(N: 36.949) %	(N: 4.588) %	(N: 465) %
Gentamicina	93,1	84,5	77,9
Amikacina	92,5*	95,8	95,4
Ciprofloxacina	80,4	64,4	60,9
Nitrofurantoína	96,0	90,9	-
Cotrimoxazol	70,4	63,1	61,0
Ampicilina	46,4	29,7	32,1
Cefalotina	68,2	55,1	50,0
Cefotaxima	94,4	79,0	77,8
Piperacilina/tazobactam	93,6	91,0	90,3
Ertapenem	100,0	99,9	100,0
Imipenem	100,0	100,0	100,0
Meropenem	100,0	100,0	100,0

*Amikacina de probó sólo en 87% de las cepas

Tabla 4. Susceptibilidad *in vitro* de *Escherichia coli* año 2009 en población pediátrica. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Urocultivos ambulatorios	Urocultivos hospitalizados	Hemocultivos
	(N: 2.556) %	(N: 302) %	(N: 44) %
Gentamicina	95,9	93,2	95,1
Amikacina	99,5	90,4	93,6
Ciprofloxacina	94,9	73,6	85,9
Nitrofurantoína	98,1	93,5	-
Cotrimoxazol	71,5	53,1	52,5
Ampicilina	41,7	29,4	35,7
Cefalotina	67,9	60,2	62,5
Cefotaxima	97,3	80,3	83,1
Ertapenem	100,0	100,0	100,0
Imipenem	100,0	100,0	100,0
Meropenem	100,0	100,0	100,0



tintos centros con porcentajes que van entre 55 y 100% para imipenem, 45 y 100% para meropenem. En el caso de la susceptibilidad a colistín, sólo se tiene información de 19% de las cepas estudiadas, probablemente las más resistentes a otros agentes de primera y segunda línea, por lo que el 93,6% de susceptibilidad debe ser interpretado dentro de dicho contexto (Tabla 8). Distinto es el panorama de susceptibilidad de las cepas aisladas de niños donde se muestra una mejor sensibilidad a todos los antimicrobianos (Tabla 9).

Acinetobacter baumannii. En la Tabla 10 se observa que para todos los antimicrobianos de primera línea el porcentaje de susceptibilidad *in vitro* en pacientes hospitalizados es inferior a 70%. En el caso de imipenem, destaca la amplia variabilidad entre los centros con rangos entre 22 y 100%. Lo mismo ocurre con meropenem (rangos entre 18 y 100% de susceptibilidad). En los antimicrobianos de última línea como

Tabla 5. Susceptibilidad *in vitro* de *Klebsiella pneumoniae* año 2009 en población adulta. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 2.118) %	UPC (N: 592) %	No UPC (N: 1.348) %
Ertapenem	92,1	90,4	92,9
Imipenem	97,5	98,6	96,8
Meropenem	98,1	96,2	99,0

UPC: unidad de pacientes crítico

Tabla 6. Susceptibilidad *in vitro* de *Klebsiella pneumoniae* año 2009 en población pediátrica. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 200) %	UPC (N: 61) %
Ertapenem	100,0	100,0
Imipenem	97,9	100,0
Meropenem	98,8	100,0

UPC: unidad de paciente crítico

Tabla 7. Susceptibilidad *in vitro* de *Enterobacter cloacae* año 2009 en población adulta. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 462) %	UPC (N: 87) %	No UPC (N: 289) %
Ertapenem	80,7	83,3	80,1
Imipenem	99,4	98,7	100,0
Meropenem	99,0	97,2	99,3

UPC: unidad de paciente crítico

Tabla 8. Susceptibilidad *in vitro* de *Pseudomonas aeruginosa* año 2009 en población adulta. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 1.935) %	UPC (N: 716) %	No UPC (N: 967) %
Gentamicina	66,5	62,5	65,9
Amikacina	78,8	75,5	77,7
Ciprofloxacina	51,5	46,0	51,0
Ceftazidima	63,2	56,2	65,2
Cefepime	46,3	33,6	45,9
Piperacilina/tazobactam	63,3	57,4	61,2
Imipenem	68,4	53,7	78,0
Meropenem	69,8	57,7	76,7
Colistín	95,3	93,6	93,6

UPC: unidad de paciente crítico

Tabla 9. Susceptibilidad *in vitro* de *Pseudomonas aeruginosa* año 2009 en población pediátrica. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 177) %	UPC (N: 65) %
Gentamicina	76,7	92,2
Amikacina	83,1	93,8
Ciprofloxacina	80,8	90,8
Ceftazidima	89,8	76,6
Cefepime	88,6	84,4
Imipenem	91,5	81,5
Meropenem	90,7	78,3

UPC: unidad de paciente crítico

Tabla 10. Susceptibilidad *in vitro* de *Acinetobacter baumannii* año 2009 en población adulta. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 840) %	UPC (N: 454) %	No UPC (N: 324) %
Gentamicina	59,3	55,5	65,0
Amikacina	41,4	35,0	48,9
Ciprofloxacina	21,7	19,8	25,1
Ampicilina/sulbactam	63,9	59,0	72,2
Imipenem	70,1	62,4	82,8
Meropenem	67,6	57,3	84,2
Colistín	100,0	100,0	100,0
Tigeciclina	94,8	-	-



colistín, se evidencia 100% de susceptibilidad, pero en este caso sólo se cuenta con información de 15% de las cepas. Para tigeciclina se tiene información de 25% de las cepas totales, lo que sumado a la variabilidad de los métodos de estudio utilizados (dilución en agar, difusión

con disco, epsilometría y automatizados) hace que el 94% de susceptibilidad deba ser analizado con precaución.

En niños no fue posible obtener datos de susceptibilidad *in vitro* de *A. baumannii* diferenciados entre pacientes críticos y no críticos por el bajo número de cepas. En la Tabla 11 se muestran los datos de pacientes hospitalizados, en forma independiente de la localización de la infección.

Staphylococcus aureus. En las Tablas 12 y 13 se muestran los datos de susceptibilidad *in vitro* de *S. aureus* en adultos y niños. En las cepas aisladas de adultos destaca la elevada resistencia a meticilina (cloxacilina) en UPC, con susceptibilidades a cloxacilina que van entre 14 y 58%.

En los pacientes ambulatorios adultos se observa una susceptibilidad a cloxacilina de 82% con rangos entre 50 y 97%. Cabe recordar que estos datos se refieren a cepas que fueron obtenidas de cultivos tomados a los pacientes de manera ambulatoria, pero que no necesariamente son cepas adquiridas en la comunidad.

En ninguno de los casos, adultos o niños, hospitalizados o ambulatorios se detectó la presencia de cepas no susceptibles a vancomicina

Tabla 11. Susceptibilidad *in vitro* de *Acinetobacter baumannii* año 2009 en población pediátrica. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 62) %
Gentamicina	89,5
Amikacina	62,7
Ciprofloxacina	53,2
Ampicilina/sulbactam	72,0
Imipenem	91,9
Meropenem	91,9

Tabla 12. Susceptibilidad *in vitro* de *Staphylococcus aureus* año 2009 en población adulta. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Ambulatorios (N: 939) %	UPC (N: 984) %	No UPC (N: 2.354) %	Hospitalizados (N: 3.536) %
Cloxacilina	82,3	23,5	47,6	42,0
Vancomicina	100,0	100,0	100,0	100,0
Cotrimoxazol	97,2	87,2	88,8	88,9
Rifampicina	98,0	94,6	90,9	92,5
Eritromicina	72,6	21,1	40,0	34,9
Clindamicina	78,5	22,2	42,7	38,1

UPC: unidad de paciente crítico

Tabla 13. Susceptibilidad *in vitro* de *Staphylococcus aureus* año 2009 en población pediátrica. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles. No se muestran resultados de susceptibilidad a eritromicina ya que no es probada en todos los centros

Antimicrobiano	Ambulatorios (N: 145) %	UPC (N: 122) %	No UPC (N: 178) %	Hospitalizados (N: 222) %
Cloxacilina	93,1	70,0	55,1	55,9
Vancomicina	100,0	100,0	100,0	100,0
Cotrimoxazol	99,3	94,2	87,0	87,3
Rifampicina	97,2	98,3	95,5	95,5
Clindamicina	84,1	64,2	61,6	59,6

UPC: unidad de paciente crítico



Tabla 14. Susceptibilidad *in vitro* de *Enterococcus faecium* año 2009 en población adulta. Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 807) %	UPC (N: 263) %	No UPC (N: 404) %
Ampicilina	6,4	3,2	7,2
Vancomicina	31,1	14,2	38,4
Teicoplanina	59,8*	61,0*	63,6*

UPC: unidad de paciente crítico. *Se cuenta con información de susceptibilidad a teicoplanina solamente del 50% de las cepas totales.

Enterococcus spp. En la Tabla 14 se muestran los datos de susceptibilidad *in vitro* de *E. faecium* en adultos, destacando una susceptibilidad de 14% a vancomicina en cepas aisladas en unidades de pacientes críticos. La presencia de cepas no susceptibles a teicoplanina nos indica la presencia del fenotipo vanA (el porcentaje de susceptibilidad a teicoplanina está calculado solamente sobre 50% de las cepas totales).

En *E. faecalis* se recibió información de 1.910 cepas de pacientes hospitalizados, encontrándose sólo 16 cepas resistentes a vancomicina (98,9% de cepas susceptibles)

No se calculó la susceptibilidad *in vitro* de *Enterococcus* spp en niños por el bajo número de aislados.

Streptococcus pneumoniae. En las Figuras 1 y 2, se muestra que, tanto en la población pediátrica como en la de adultos, la sensibilidad a penicilina y a cefotaxima es de casi 100% encontrándose cepas resistentes sólo en los aislados de muestras provenientes de niños, específicamente en LCR, donde tanto penicilina como cefotaxima tienen algún grado de resistencia, en un porcentaje bajo pero no despreciable.

Comentarios

Estos datos constituyen los primeros resultados de un grupo colaborativo, con alcances nacionales, que se ha mantenido estable desde el año 2007. Si bien tienen limitaciones que serán discutidas más adelante, hay puntos a considerar en el análisis de los perfiles de susceptibilidad de cada agente en particular.

Para *E. coli* destaca que, en todas las muestras informadas se mantiene una buena susceptibilidad a aminoglucósidos, pese al prolongado tiempo de uso. No ocurre lo mismo con cefalosporinas de 1ª a 3ª generación en que se observa una susceptibilidad variable pero menor a la anterior. En este mismo sentido, destaca la presencia de resistencia a cefalosporinas de 3º generación en pacientes ambulatorios, que, al igual que en el caso de las cepas hospitalarias, se asocia, en la mayoría de los casos, probablemente a presencia de β LEE. Estos datos deberían llevar a cuestionarse los tratamientos empíricos iniciales de pacientes con sospecha de infección por *E. coli*.

Para el caso de *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, se decidió vigilar sólo la susceptibilidad *in vitro* a carbapenémicos ya que está bien documentada la resistencia a cefalosporinas de 3ª generación mediada por β LEE o enzimas tipo AmpC, respectivamente¹². En ambos casos se observa la aparición de cepas no susceptibles a carbapenémicos, en especial a ertapenem, con dispersión en los porcentajes de susceptibilidad entre los distintos centros. Esta dispersión podría deberse a situaciones de hiperendemia o brotes no controlados en aquellos centros que tienen los menores porcentajes de susceptibilidad. En cuanto a los mecanismos de esta resistencia a carbapenémicos, de acuerdo a

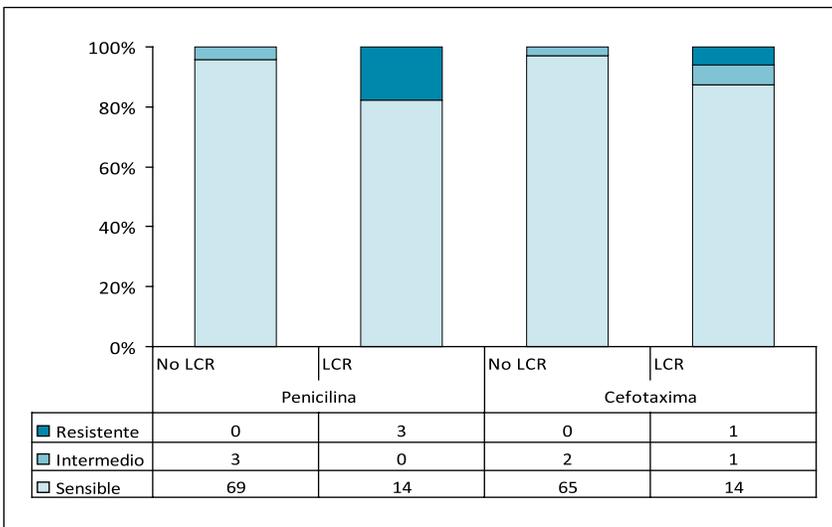


Figura 1. Susceptibilidad *in vitro* de *Streptococcus pneumoniae* aislado de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y otras muestras de líquidos estériles (no LCR) en población pediátrica. Año 2009.

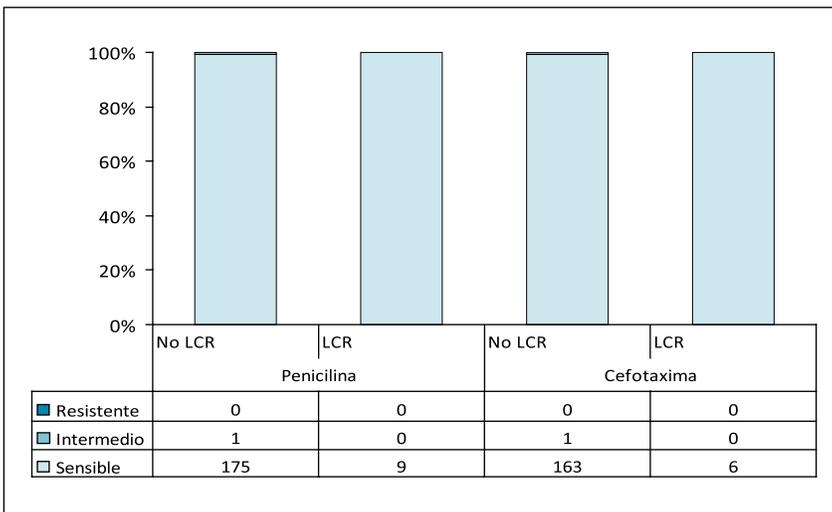


Figura 2. Susceptibilidad *in vitro* de *Streptococcus pneumoniae* aislado de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y otras muestras de líquidos estériles (no LCR) en población adulta. Año 2009.



datos no publicados (Gonzalez G, 2010), indican que, a diferencia de lo que ocurre en algunos países donde la resistencia a carbapenémicos se debe a la presencia de enzimas tipo carbapenemasas, en nuestro país se debería a la presencia de enzimas tipo β LEE o AmpC, asociada a impermeabilidad por pérdida de porinas, por lo que se hace imprescindible mantener la vigilancia de estas cepas para detectar los primeros casos de resistencia por mecanismos enzimáticos transferibles. Por lo mismo, los ensayos fenotípicos de resistencia recomendados por CLSI para detección de carbapenemasas, en nuestra realidad, podrían dar falsos positivos y su indicación en forma masiva podría no ser recomendable, tal como ha ocurrido en Colombia (Villegas MV 2010, comunicación personal) y Argentina^{13,14}.

En el caso de los no-fermentadores como *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en población adulta, destacan los bajos porcentajes de susceptibilidad, relativamente homogéneos, a todos los antimicrobianos probados, lo que es reflejo del patrón de pan-resistencia reportado en los últimos años en múltiples hospitales de nuestro país; sin embargo, existen diferencias notorias entre los distintos hospitales (datos no mostrados) lo que podría deberse a la circulación de distintos clones y/o situaciones de brotes. Son excepciones a lo anterior, la susceptibilidad a colistín (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*) y tigeciclina (*A. baumannii*), antimicrobianos de última línea a los que se ha debido recurrir dada la falta de opciones terapéuticas. En estos casos, los datos de susceptibilidad deben ser analizados con precaución dado que la mayoría de los hospitales no los prueban de rutina, sino que solamente los estudian en los casos de cepas resistentes a los otros antimicrobianos, por lo que los datos podrían estar sesgados hacia una mayor resistencia.

En especies grampositivas se definió vigilar la susceptibilidad de *S. aureus*, *Enterococcus* spp y *S. pneumoniae*, dado la importancia de los dos primeros en infecciones nosocomiales y los problemas conocidos de resistencia que representan en su conjunto.

En *S. aureus*, se observa un alto porcentaje de resistencia a metilicina en pacientes hospitalizados, tanto en ambiente de UPC como no UPC, mientras que se ha mantenido una buena susceptibilidad a cotrimoxazol y rifampicina. Esto coincide con el tipo de clon de *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) descrito como predominante en nuestro país¹⁵. En el caso de *S. aureus* aislados de pacientes ambulatorios destaca que alrededor de 20% de las cepas son no susceptibles a cloxacilina, lo cual no implica, necesariamente, la presencia de SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC); en Chile se vigila rutinariamente y las sospechas de SARM-AC se derivan al Instituto de Salud Pública y se ha detectado que los reportes de estos casos son más bien escasos, comprobándose pocos de los sospechados. Esta resistencia

probablemente está dada por pacientes ambulatorios que estuvieron hospitalizados en sus respectivos centros y que se han controlado incidentalmente en forma ambulatoria, tomándose muestras que finalmente el laboratorio detecta como muestras de procedencia ambulatoria a pesar de ser cepas de origen intrahospitalario. En el año 2009 se publicaron los datos de susceptibilidad de *S. aureus* de un centro exclusivamente ambulatorio donde se constata que la resistencia a cloxacilina no supera el 3%. Este centro, también participa de nuestra red¹⁶.

En el caso de *Enterococcus* spp, si bien se solicitaron datos de *E. faecium* y *E. faecalis*, se observa que la resistencia a vancomicina se concentra en *E. faecium*, sobre todo en pacientes de UPC. Además se observa cerca de 40% de cepas con resistencia a teicoplanina lo que refleja la presencia del genotipo *vanA* que ha venido reportándose con mayor frecuencia desde el año 2007 y con un importante brote en un hospital de Santiago ese mismo año^{17,18}.

Mención aparte merece el bajo porcentaje de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina en cepas de síndromes no meníngeos, lo que se contrapone a datos anteriores en que se observaban alta resistencia sobre todo en pacientes pediátricos^{19,20}. Esta disminución no se debe solamente a cambios epidemiológicos sino a un importante cambio en los puntos de corte establecidos por el CLSI en el año 2008 (antes del 2008 se definía susceptibilidad con CIM de penicilina $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$ y desde el 2008 con CIM ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$)²¹.

Los estudios de vigilancia de resistencia tienen generalmente limitaciones y fuentes de sesgo reconocidas que se repiten¹. Es así como la literatura médica muestra que las más importantes son:

- Errores en los denominadores (difícil diferenciación entre hospitalizado y comunitario).
- Los resultados son generales y no en condiciones ideales, (ej. los datos de *E. coli* en ITU no se refieren a primer episodio de ITU ni sólo a recurrencia sino a una proporción no determinada de estas).
- Diferencia en las prácticas de cultivos entre los centros.
- Inclusión de vigilancias epidemiológicas.
- El laboratorio no es capaz de diferenciar colonizaciones de infecciones.
- Inclusión sólo de hospitales de referencia.
- Conteo múltiple de cepas de un mismo paciente.
- Diferencia en los procedimientos de los laboratorios y control de calidad.

En el caso de nuestra evaluación podemos señalar que las limitaciones encontradas incluyen algunas de las ya mencionadas y además:

- Diferentes metodologías de determinación de susceptibilidad *in vitro*.



- Variabilidad entre los antimicrobianos que prueba cada centro en sus antibiogramas primarios y complementarios.
- No se consideraron los ensayos fenotípicos de determinación de susceptibilidad a carbapenémicos (CLSI 2009).
- Diferente metodología de manejo de datos en los centros.
- No permite establecer prevalencia ni incidencia de los microorganismos en los hospitales ya que para ello debería calcularse según número de casos por días camas ocupadas y/o egresos hospitalarios.

Acciones futuras

- Fortalecer el Grupo Colaborativo de Resistencia Antimicrobiana.
- Mantener la red de vigilancia de resistencia para establecer tendencias en el tiempo.
- Incorporar centros de regiones no representadas.
- Incorporar medida de incidencia y prevalencia de los microorganismos en infecciones de origen hospitalario (muestras de procedencia hospitalaria).
- Correlacionar con datos de infecciones nosocomiales y medidas de control y consumo de antimicrobianos de los mismos centros.
- Correlacionar los datos de susceptibilidad con el consumo de antimicrobianos medido mediante DDD.
- Detección precoz de nuevos patrones de resistencia y de mecanismos de resistencia.

En resumen, contener la diseminación de la resistencia a los antimicrobianos constituye uno de los mayores desafíos para el futuro. Numerosos datos muestran el impacto que significa en la reducción de la morbi-mortalidad y los costos asociados a las infecciones por microorganismos multi-resistentes.

Por lo tanto, el contar con datos confiables en frecuencia y tipos de resistencia detectadas en el país es de la mayor relevancia para la formulación de políticas en la elaboración de programas de prevención y control del problema. Esta información es generada por la vigilancia, la que debe continuar jugando un rol central en el monitoreo y seguimiento en el tiempo de aquellas resistencias ya establecidas y en la detección oportuna de aquellas consideradas emergentes.

Colaboradores (en la generación y análisis de datos 2009)

- Luis Bavestrello F., Clínica Reñaca, Viña del Mar.
Helia Bello T., Universidad de Concepción, Concepción.
Dona Benadof F., Hospital Roberto del Río y Hospital Dipreca, Santiago.
Stephanie Braun J., Hospital Militar de Santiago.

Isabel Briceño L., Hospital Naval "Almirante Nef", Viña del Mar.

Rossanna Camponovo C., Integramédica, Santiago.

Palmira Choque, Hospital Regional de Iquique.

José Cofré G., Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago.

Erna Cona T., Hospital de la Fuerza Aérea "Dr. Raúl Yazigi".

Alejandra Fernández V., Hospital del Salvador, Santiago.

Patricia García C., Hospital Clínico Universidad Católica.

Gerardo González R., Universidad de Concepción, Concepción.

Chrystal Juliet L., Hospital del Salvador, Santiago.

Jaime Labarca L. Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago.

Walter Ledermann D., Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago.

Olga López M., Hospital Regional de Iquique.

Lorena Porte T., Hospital Militar de Santiago y Hospital Clínico Universidad Católica.

Gisela Riedel M., Hospital Regional de Concepción, Concepción.

Pamela Rojas, Hospital Higuera de Talcahuano, Concepción.

Michel Serri V., Hospital de la Fuerza Aérea "Dr. Raúl Yazigi", Santiago.

Agradecimientos. A todos los miembros del grupo colaborativo por su aporte en la discusión y mejoras en los datos aquí mostrados. No se citan todos los participantes desde el año 2007 a la fecha, sino que se reservó la autoría para los que hicieron posible la generación y entrega de resultados durante el año 2009. A MSD Chile por su apoyo en la organización y entrega de redes de contacto para las reuniones del grupo colaborativo. Además por las organizaciones de todas las versiones del curso "Inmersión en resistencia bacteriana" en el cual se gestó la formación del Grupo de Resistencia Antimicrobiana.

Resumen

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública en aumento. La generación de redes de vigilancia es una necesidad para la correcta comprensión y seguimiento de este fenómeno, además de ayudar a orientar las medidas para el control de su aparición y diseminación. En Chile, desde el año 2007 se constituyó un grupo colaborativo de resistencia antimicrobiana de centros de salud de varias regiones, que ha generado información respecto a la frecuencia de resistencia antimicrobiana de distintas especies bacterianas. En este artículo se presentan los resultados de la vigilancia del año 2009, con énfasis en su interpretación, limitaciones y perspectivas a futuro.



Referencias

- 1.- Rempel O R, Laupland K B. Surveillance for antimicrobial resistant organisms: potential sources and magnitude of bias. *Epidemiol Infect*, 2009; 137 (12): 1665-73.
- 2.- Conly J. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002; 167: 885-91.
- 3.- Colombo A L, Janini M, Salomao R, Medeiros E, Wey S B, Pignatari A C. Surveillance programs for detection and characterization of emergent pathogens and antimicrobial resistance. Results from the Division of Infectious Diseases, UNIFESP. *An Acad Bras Cienc* 2009; 81 (3): 571-87.
- 4.- Borg M A, Cookson B D, Zarb P, Scicluna E A, on behalf the ARMed Steering Group and Collaborators. Antibiotic resistance surveillance and control in the Mediterranean region: report of the ARMed Consensus Conference. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3 (9): 654-9.
- 5.- Reynolds R. Antimicrobial resistance in the UK and Ireland. *J Antimicrob Chemother* 200; 64 (Suppl. 1), i19-i23.
- 6.- White A R, on behalf of the BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy Resistance Surveillance Project: a successful collaborative model. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 2): ii3-ii14.
- 7.- Reynolds R, Hope R, Williams L, on behalf of the BSAC working parties on resistance surveillance. Survey, laboratory, and statistical methods for the BSAC Resistance Surveillance Programmes. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 2): ii15-ii28.
- 8.- MacGowan A P, on behalf of the BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 2): ii105-ii114.
- 9.- Masterton R. The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clin Infect Dis* 2008; 47: S21-31.
- 10.- Hindler J, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 867-73.
- 11.- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. 2nd ed. Approved guideline M39-A2. Wayne, PA: CLSI, 2006.
- 12.- Bello H, Traval N, Ibáñez D, Reyes A, Domínguez M, Mella S, et al. Beta-lactamasas de familias diferentes a TEM y SHV en cepas de *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* aisladas en hospitales chilenos. *Rev Med Chile* 2005; 133: 737-9.
- 13.- Pasteran F, Méndez T, Rapoport M, Guerrero L, Corso A. Controlling false-positive results obtained with the Hodge and Masuda assays for detection of class a carbapenemase in species of *Enterobacteriaceae* by incorporating boronic acid. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (4): 1323-32.
- 14.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 9th Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
- 15.- Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Álvarez C, Bavestrello L, Zurita J, et al. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (7): e560-6.
- 16.- Camponovo R. Susceptibilidad bacteriana a antimicrobianos. Especies aisladas de pacientes ambulatorios de la Región Metropolitana, Chile, 2007. *Rev Chil Infect* 2009; 26 (1): 18-20.
- 17.- Fica A, Jemenao M I, Bilbao P, Ruiz G, Sakurada A, Pérez, Zúñiga I, et al. Emergencia de infecciones por *Enterococcus* sp resistente a vancomicina en un hospital universitario en Chile. *Rev Chil Infectol* 2007; 24 (6): 462-71.
- 18.- Diomedi A, Blamey R, Juliet C, Fernández A, Garreaud C, Andrade A, et al. Un brote de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, fenotipo Van A (ERV Van A) en el Hospital del Salvador. Descripción, estudio molecular, factores de riesgo y manejo epidemiológico. Libro de Resúmenes XIV Congreso Chileno de infectología. 2007, Pucón, Chile. Resumen CO 17.
- 19.- Soler T, Salamanca L, Arbo G, Molina E. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from lower respiratory infections in Instituto Nacional del Tórax (INT). *Rev Med Chile* 2002; 130(3): 304-8.
- 20.- Contreras L, Fica A, Figueroa O, Enríquez N, Urrutia P, Herrera P. Resistance to *Streptococcus pneumoniae* to penicillin and its association with clinical and epidemiological factors. *Rev Med Chile* 2002; 130 (1): 26-34.
- 21.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing eighteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S18. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.