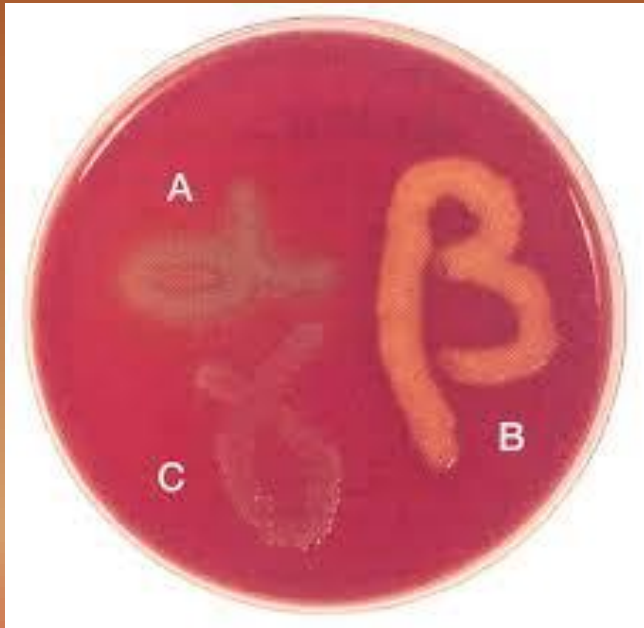


Streptococcus y *Enterococcus*



Dra. Mirta Quinteros
Hospital Muñiz- Microbiología I USAL

**Cocos Gram (+)
catalasa**

(+)

(-)

Staphylococcus

Micrococcus

**Especies
relacionadas**

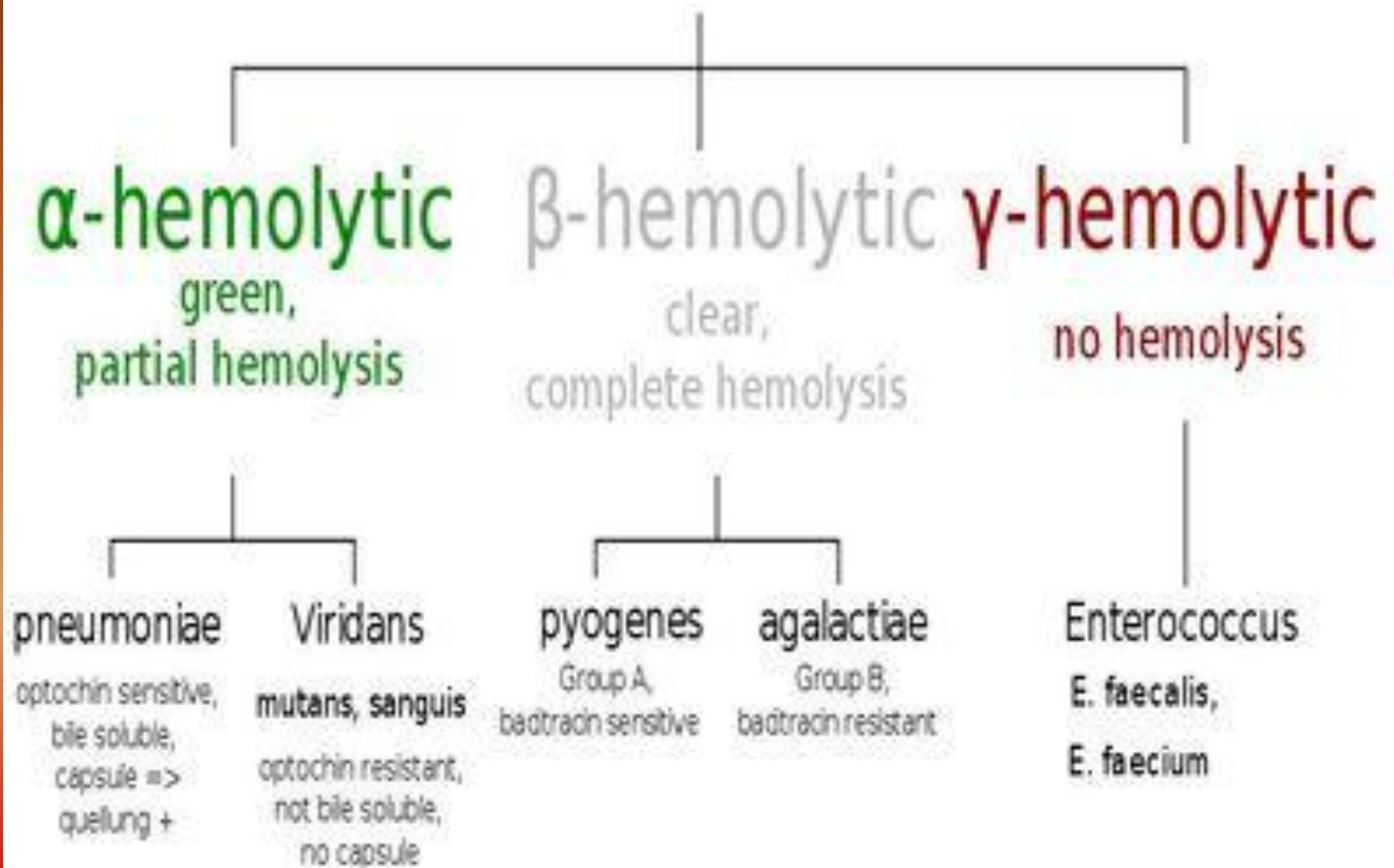
Streptococcus

Enterococcus

S- βhemolyticus

EGV

Streptococcus



Género *Streptococcus*:

cocos grampositivos en pares o en cadenas.

Generalmente anaerobios facultativos, algunos crecen en capnofilia.

Exigencias nutricionales complejas, requieren medios con sangre o suero.

Son capaces de fermentar H de C (produce ácido láctico)
catalasa-negativos

Clasificación: **1) propiedades serológicas**: grupos de Lancenfield (inicialmente, A a W);

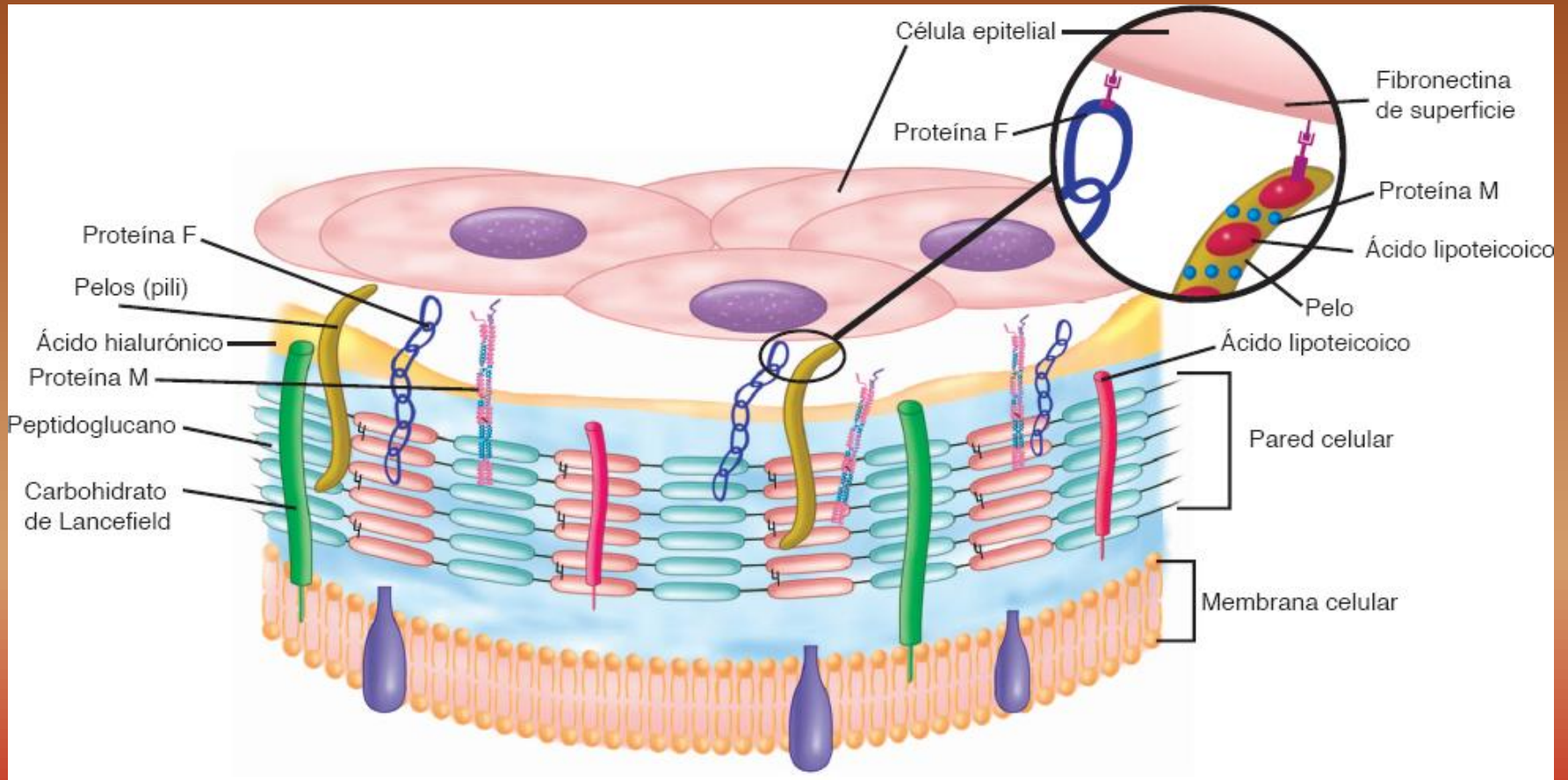
2) patrones hemolíticos: hemólisis completa (beta [β]), hemólisis incompleta (alfa [α]) y ausencia de hemólisis (γ)

3) propiedades bioquímicas (fisiológicas).

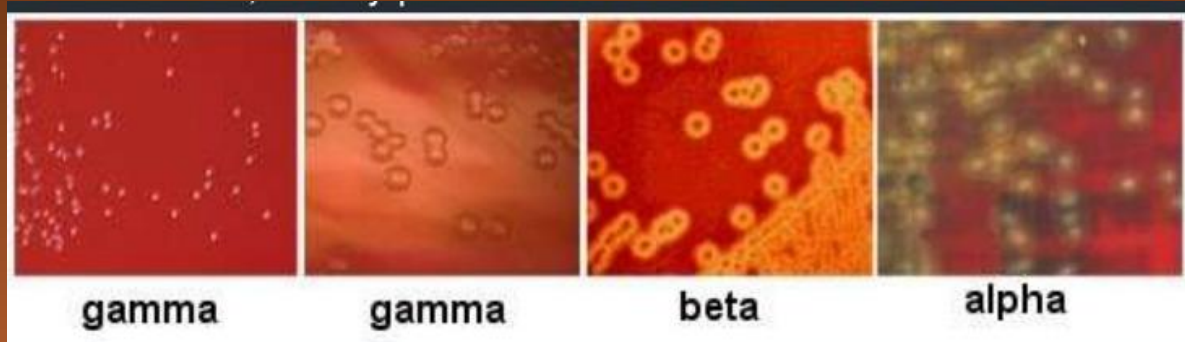
Rebecca Lancenfield desarrolló en 1933 el sistema de clasificación serológica para diferenciar las cepas (β-hemolíticas. La mayoría de estas cepas y algunas de las α-hemolíticas y no hemolíticas poseen antígenos específicos de grupo, la mayoría de los cuales son hidratos de carbono de la pared celular. Estos antígenos se pueden detectar fácilmente con pruebas inmunológicas, y han sido útiles para la identificación rápida de algunos patógenos estreptocócicos.

Streptococcus spp

Estructura y virulencia



Clasificación Brown 1919:



Clasificación Rebecca Lancefield 1933:

Clasificación (Grupos de Lancefield)

- Grupo A - *Streptococcus pyogenes*
- Grupo B - *Streptococcus agalactiae*
- Grupo C - *Streptococcus equisimilis*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupo D - *Streptococcus bovis*
- Grupo E - *Streptococcus milleri* y *Streptococcus mutans*
- Grupo F - *Streptococcus anginosus*
- Grupo G - *Streptococcus canis*, *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupo H - *Streptococcus sanguis*
- Grupo L - *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupo N - *Lactococcus lactis*
- Grupo R y S - *Streptococcus suis*

Se baso

DETECCIÓN DE ANTIGENOS DE HIDRATO DE CARBONO ESPECIFICOS DEL GRUPO DE LA PARED CELULAR DEL MICROORGANISMO.



CLASIFICACION DE LANCEFIELD

La especificidad serologica esta determinada por un amino azucar:

ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A

- Ramnosa- N- acetilglucosamina

ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B

- Polisacarido de ramnosa-glucosalina

ESTREPTOCOCO DEL GRUPO C

- Ramnosa N-acetilgalactosamina

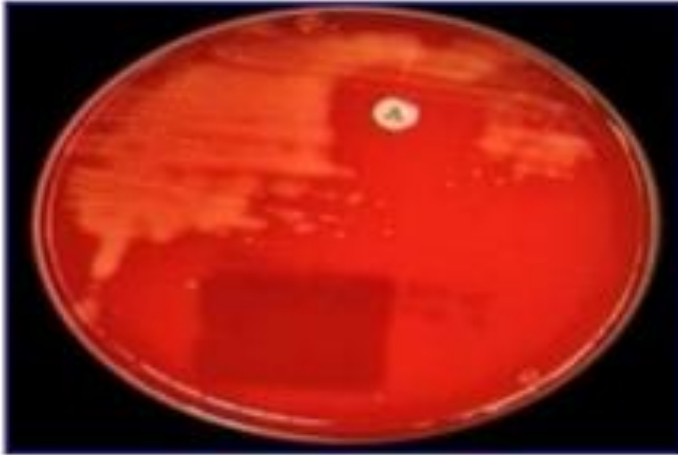
ESTREPTOCOCO DEL GRUPO D

- Glicerol y Acido Teicoico

ESTREPTOCOCO DEL GRUPO F

- Glucopiranosil N- acetilgalactosamina

Identificación bioquímica



Streptococos β - hemolíticos

Sensibilidad a bacitracina:

- *S. pyogenes* = Sensible
- Otros estreptococos β -hemolíticos = Resistente



Streptococos α - hemolíticos

Sensibilidad a optoquina:

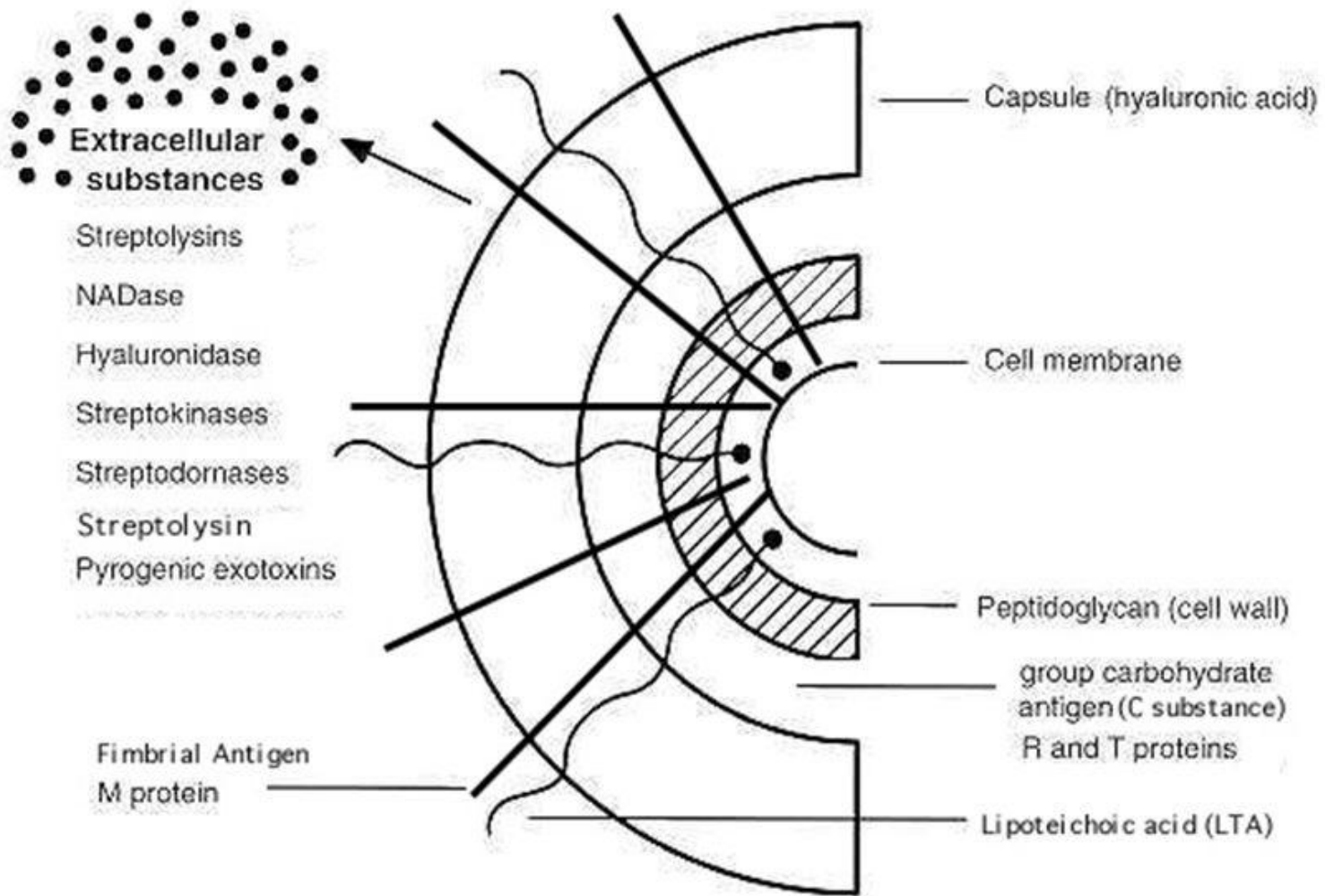
- *S. pneumoniae* = Sensible
- Estreptococos viridans = Resistente

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTREPTOCOCOS

GRUPO LANCEFIELD	ESPECIES REPRESENTATIVAS	MODELO HEMOLÍTICO	INFECCIONES TÍPICAS
A	<i>S. pyogenes</i>	β	Faringitis, impétigo, celulitis, fiebre escarlatina.
B	<i>S. agalactiae</i>	β	Sepsis neonatal, meningitis, infección vías urinarias, endocarditis.
C,G	<i>S. dysgalactiae, equismilis</i>	β	Celulitis, bacteriemia, endocarditis.
D	<i>E. faecalis, E. faecium</i>	No hemolíticos	Infección vías urinarias, bacteriemia intrahospitalaria, endocarditis.
	<i>S. bovis</i>		Bacteriemia, endocarditis
VARIABLE O NO AGRUPABLE	<p>Estreptococos <i>viridans</i>: <i>S. anguis</i> <i>S. mitis</i>.</p> <p><i>Milleri</i>: <i>S. intermedius, anginosus, S. constellatus</i>.</p> <p><i>Peptoestreptococcus magnus</i></p>	<p>α</p> <p>Variable</p> <p>No hemolítico</p>	<p>Endocarditis, absceso dental y central.</p> <p>Absceso cerebral y visceral.</p> <p>Sinusitis, neumonía, empiema, absceso cerebral y hepático.</p>

Streptococcus pyogenes

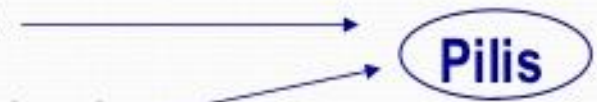
Factores de virulencia



Streptococcus pyogenes

FACTORES DE VIRULENCIA	
DE SUPERFICIE	EXTRACELULARES
CAPSULA	ENZIMAS
Acido hialurónico:	- Estreptoquinasa
	- Hialuronidasa
PARED CELULAR	TOXINAS
- Acido lipoteicoico	- Estreptolisina O
- Proteina M	- Estreptolisina S
- Proteina tipo M	- Exotoxina pirogénica
- Peptidasa C5a	

STREPTOCOCCUS β HEMOLITICO DEL GRUPO A (*S. pyogenes*)

- **Pared celular:**
 - **Carbohidrato de Lancefield:** Ag de grupo (A)
 - **Acidos lipoteicoicos** 
 - **Proteína M:** Antifagocitaria
 - **Proteína F:** fijadora de fibronectina
 - **Proteína fijadora de IgG:** parecida a la proteína A de *S. aureus*
- **Cápsula:** Acido hialurónico (no antigénica) antifagocitaria

***Streptococcus pyogenes*: Productos extracelulares**

- **Hemolisinas:**

- Estreptolisina S (hemólisis)
- Estreptolisina O (antigénica) daña células cardíacas y destruye PMN
- Ac_→ antiestreptolisina O (ASO)

- **Peptidasa de C5a:** Protege los estreptococos al degradar la C5a que se produce ya sea por la vía de complemento clásica o alterna.

- **Enzimas:**

Estreptoquinasas: ⇒ Lisis de fibrina (rotura de coágulos).

Desoxiribonucleasa estreptocócica: Despolimeriza el ADN

Hialuronidasas: Hidroliza el ácido hialurónico del tej. conectivo.

Proteinasa estreptocócica: Actúa sobre el tejido conectivo ⇒ ayuda a la difusión. ⇒ Procesos inflamatorios y necrosis.

Streptococcus pyogenes

Patogenia de las manifestaciones clínicas del Estreptococo del grupo A

PATOGENIA	MANIFESTACIONES CLINICAS	
	MAS FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
Producción de secreción	Faringoamigdalitis Impétigo Celulitis Erisipela Absceso Ectima Linfadenitis Miositis Vulvovaginitis*	Fascitis necrotizante Absceso faríngeo† Otomastoiditis Sinusitis Neumonía Artritis/Osteomielitis Meningitis Endocarditis Sepsis
Producción de toxinas	Escarlatina	Síndrome de shock tóxico
Reacción inmunológica	Fiebre reumática Glomerulonefritis aguda Artritis reactiva	Eritema nodoso PANDAS‡

* En pacientes prepúberes

† Se refiere a absceso periamigdalino o retrofaringeo

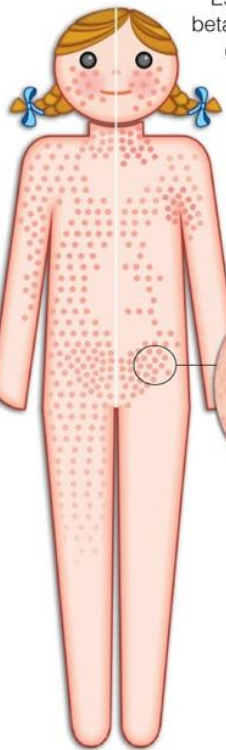
‡ Desorden neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica

Faringitis - Escarlatina

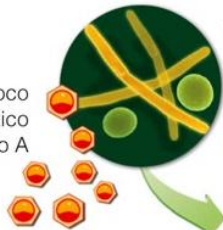


Distribución del rash

1er día 3er día



Estreptococo beta hemolítico del grupo A



Toxina eritrogénica

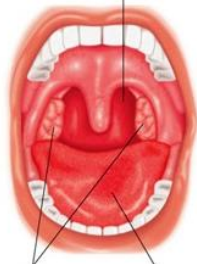
Vía de infección
Aparato respiratorio superior

Eritema difuso, vivo y puntiforme



Complicaciones
- Fiebre reumática
- Glomerulonefritis

Nasofaringitis
Mucosa faríngea enrojecida



Amígdalas aumentadas de volumen

Lengua "en frambuesa"

Amigdalitis

Pioderma



Erisipela



Celulitis



Fascitis necrosante

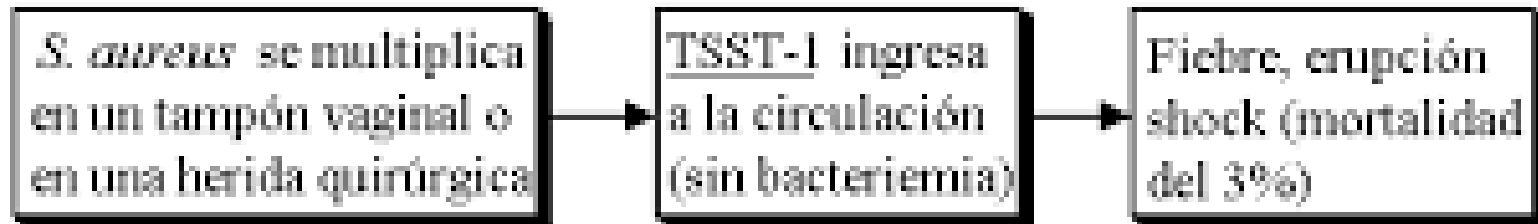


Síndrome del Shock Tóxico

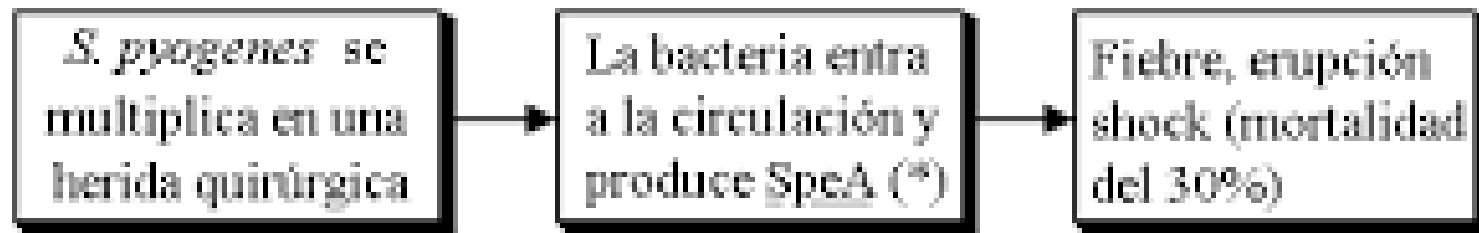


Esquema comparativo entre los síndromes de shock tóxico producidos por *Staphylococcus aureus* (1) y por *Streptococcus pyogenes* (2).

SINDROME DEL SHOCK TOXICO (1)



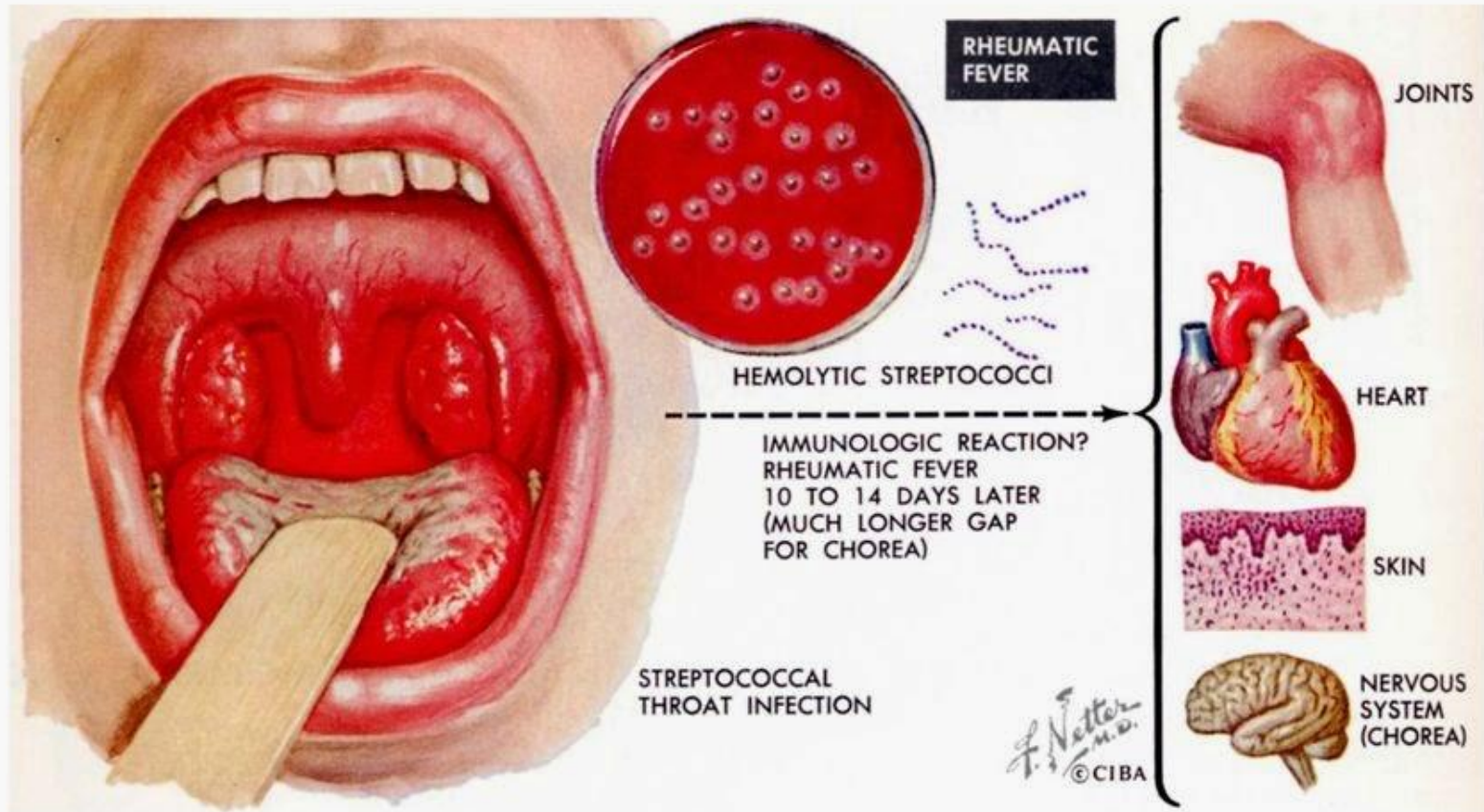
SINDROME SEMEJANTE AL SHOCK TOXICO (2)



(*) Están en estudio otros potenciales factores que puedan participar en este síndrome.



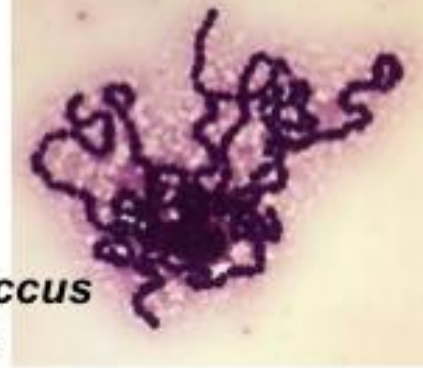
Fiebre reumática



Streptococcus agalactiae

- **Diplococo gram +**
 - **Grupo B de Lancefield**
 - **Serotipos Ia, Ib/c, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII**
 - **Virulencia:**
 - **Acido siálico ; Ag Ia, Ib, II, III y IV interfieren con opsonización**
 - **C5a peptidasa**
- **Coloniza el tracto genital**
 - **Antígenos:**
 - Carbohidrato B pared
 - Cápsula polisacáridica (9 serotipos)
 - **Cuadros clínicos:**
 - RN: neumonía, sepsis, meningitis
 - Adultos: ITU, sepsis, fiebre puerperal

GRUPO B: *Streptococcus agalactiae*



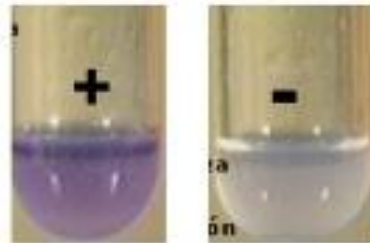
CARACTERÍSTICAS:

- Son beta hemolíticos

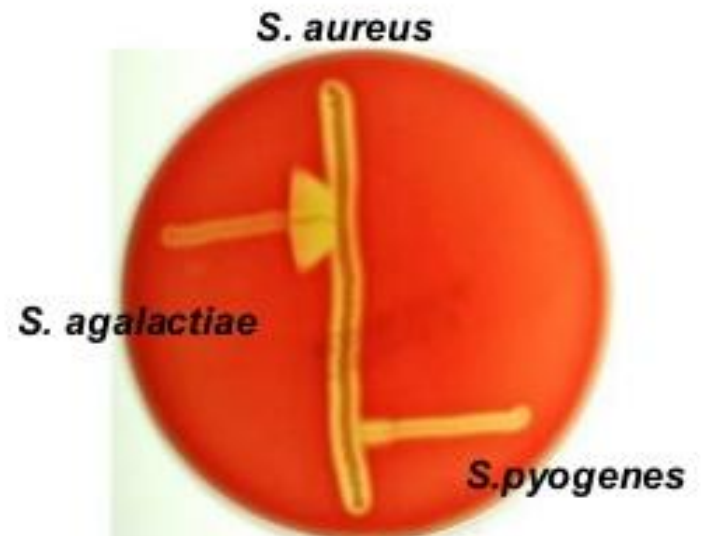


Streptococcus agalactiae

- Hidrolisan el hipurato



- Prueba de CAMP: El estreptococo del grupo B produce un factor que aumenta la beta hemólisis de una cepa indicadora de *S. aureus*.



Factores de patogenicidad: Producen enzimas: neuraminidasa, proteasa, hialuronidasa, y hemolisina



Streptococcus agalactiae



Pertenecen al grupo B.

Forma cadenas cortas o pares (diplococo).

Son beta-hemolíticos.

Es el causante principal de **sepsis** y **meningitis**.

Reside normalmente en el tubo digestivo, tracto genital femenino

En adultos causa infecciones raramente pero puede ocasionar bacteriemia postparto o infecciones en tejidos blandos

Síntomas: Insuficiencia respiratoria, fiebre, irritabilidad, hipotensión e hipotermia y puede ocasionar meningitis.



Estreptococos grupo viridans (EGV)



- Grupo muy numeroso de **especies de baja virulencia**: carecen de antígenos y toxinas y no poseen cápsula.
- **Flora normal** del tracto respiratorio, piel y mucosas.
- Causa importante de **endocarditis bacteriana**.
- Contaminantes frecuentes de muestras clínicas.
- Algunas especies se relacionan con caries dental.
- Resistentes a optoquina (diferencia con *S.pneumoniae*).
- Sensibles a penicilina y cefalosporinas.

Estreptococos grupo viridans (EGV)



Epidemiología y Patología:

□ EPIDEMIOLOGÍA.

1. Colonizadores de las mucosas (VRS y la boca, del tubo digestivo y del aparato genital).
2. Patógenos si se aíslan en muestra habitualmente estériles o donde su presencia no es esperable.

□ PATOGENIA.

Escasa patogenicidad, sin endotoxinas ni secreción de exotoxinas. Virulencia: capacidad de adherencia a la fibronectina del endotelio valvular, del epitelio oral, a través del ácido lipoteicoico de su pared celular.

Identificación a nivel de grupo de especies de EGV y *S. pneumoniae*

Grupo de especies	Opto	Bilis	Arg	Mnl	Sbl	E	VP	U
Neumococo	S	S						
<i>Mitis</i>	R	R	+/-	-	-/+	+/-	-	-
<i>Mutans</i>	R	R	-	+	+/-	-/+	+	-
<i>Bovis</i>	R	R	-	+/-	-	+	+	-
<i>Salivarius</i>	R	R	-	-	-	+/-	+/-	+
<i>Anginosus</i>	R	R	+	-	-	+/-	+	-

Opto: sensibilidad a la optoquina. Bilis: solubilidad en bilis. Arg: arginina dihidrolasa. Mnl y Sbl: fermentación de manitol y sorbitol. E: esculina. VP: Voges Proskauer. U: ureasa.

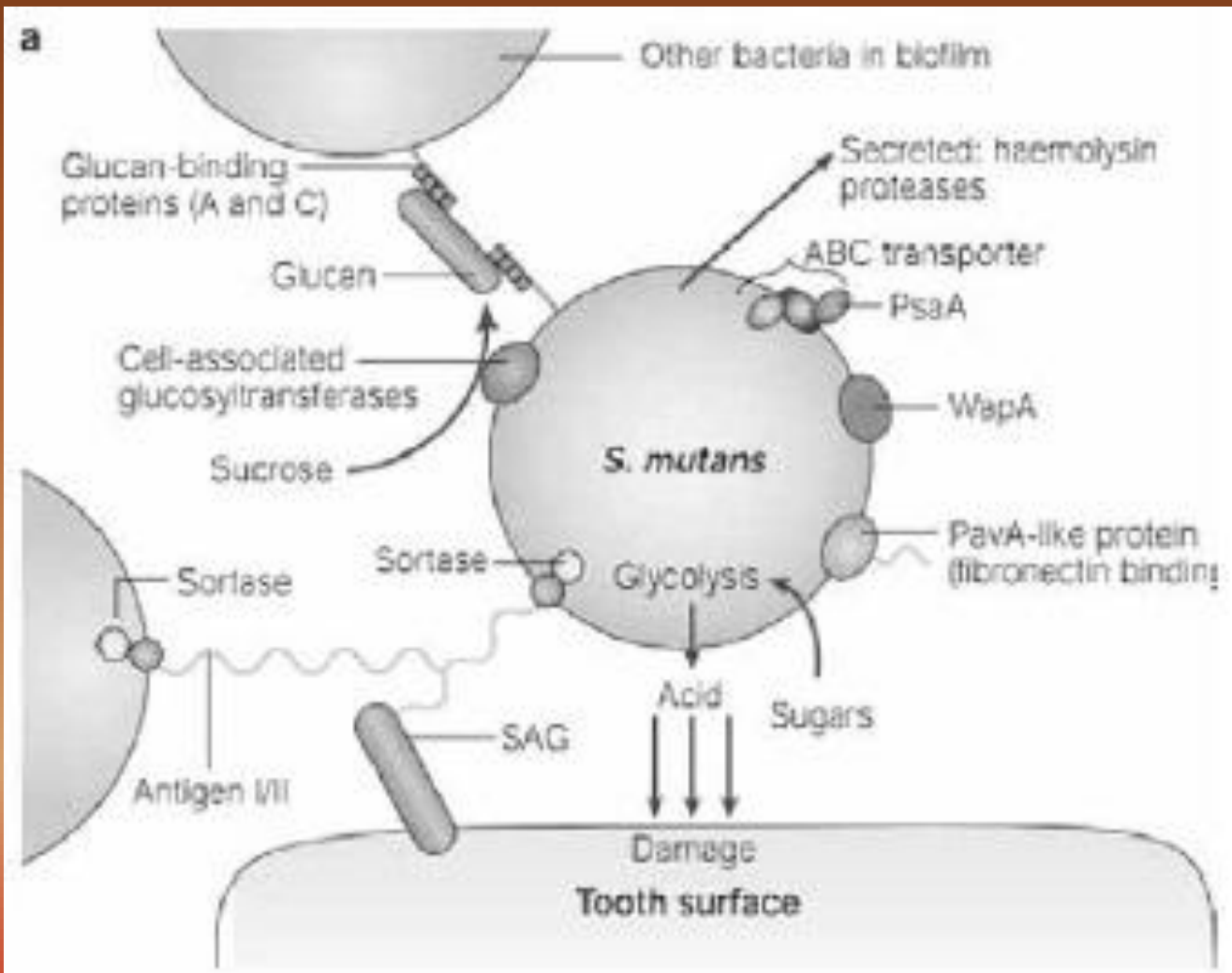
Grupos de especies: *Streptococcus* Grupo *viridans*

Grupos de especies	Especies incluidas ¹
Mutans	<i>S.mutans</i> , <i>S.sobrinus</i> , <i>S.ratti</i> , <i>S.cricetus</i> , <i>S.ferus</i> , <i>S.macacae</i> , <i>S.downei</i> , <i>S.hyovaginalis</i> .
Mitis	<i>S.mitis</i> , <i>S.oralis</i> ., <i>S.cristatus</i> , <i>S.infantis</i> , <i>S.peroris</i> , <i>S.orisratti</i> .
Sanguinis	<i>S.sanguinis</i> , <i>S.parasanguinis</i> , <i>S.gordonii</i> .
Salivarius.	<i>S.salivarius</i> , <i>S.vestibularis</i> , <i>S.infantarius</i> (bovisII.1), <i>S.alactolyticus</i> , <i>S.hyointestinalis</i> , <i>S.thermophilus</i>
Bovis	<i>S.equinus</i> , <i>S.gallolyticus subsp. gallolyticus</i> (bovisI), <i>S.gallolyticus subsp. pasteurianus</i> (bovis II.2), <i>S.lutetiensis</i> .
Anginosus	<i>S.anginosus</i> , <i>S.constellatus</i> , <i>S.intermedius</i>

¹ Las especies que no están en negrita aún no fueron descritas a partir de materiales humanos.

Estreptococos del grupo mutans

FACTORES DE VIRULENCIA



Fuente: Mitchell T. J. 17

Estreptococos del grupo mutans

- No todos los Estreptococos poseen características cariogénicas.

Patogenia en la cavidad oral



Streptococcus (grupo viridans).

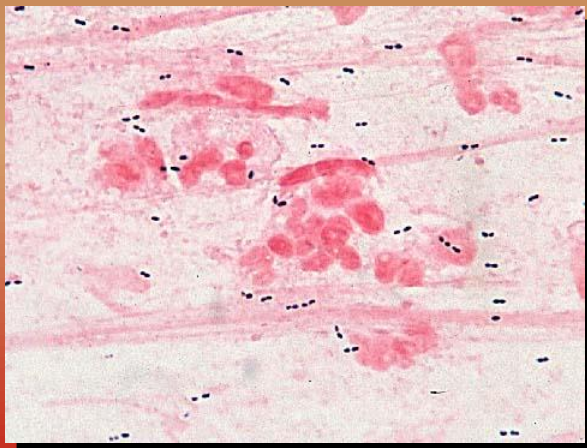
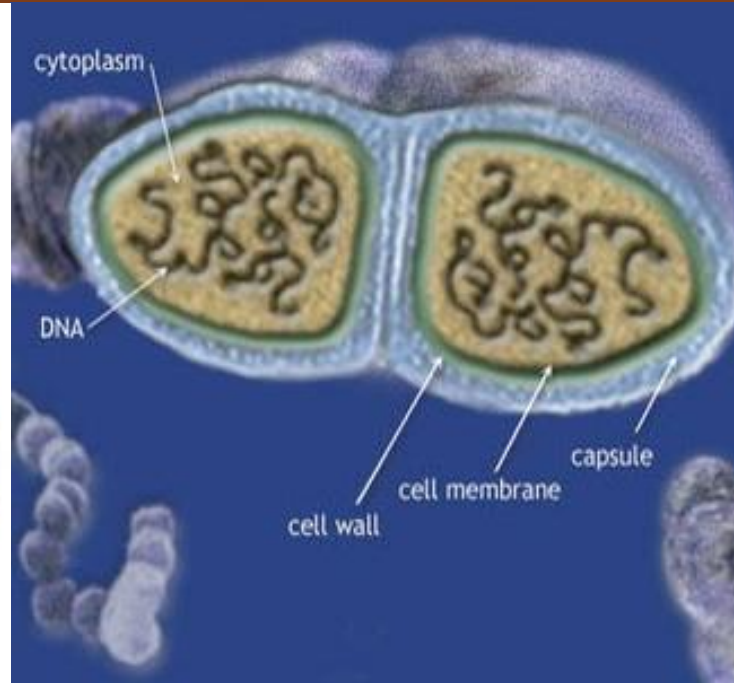
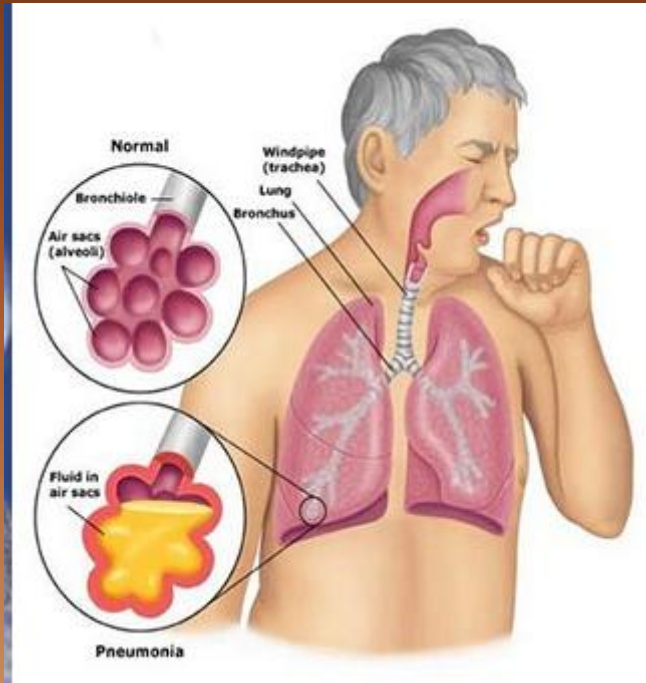
Ej. S. Sanguis, S. Mutans

- **Patogenia:** Lesión de válvulas cardiacas por procedimientos dentales.
- No se conoce toxinas.
- **Diagnóstico del Laboratorio:** Frotis teñido con Gram y cultivo. Colonias Alfa-hemolíticas en agar sangre.
- Las pruebas serologicas no son útiles.

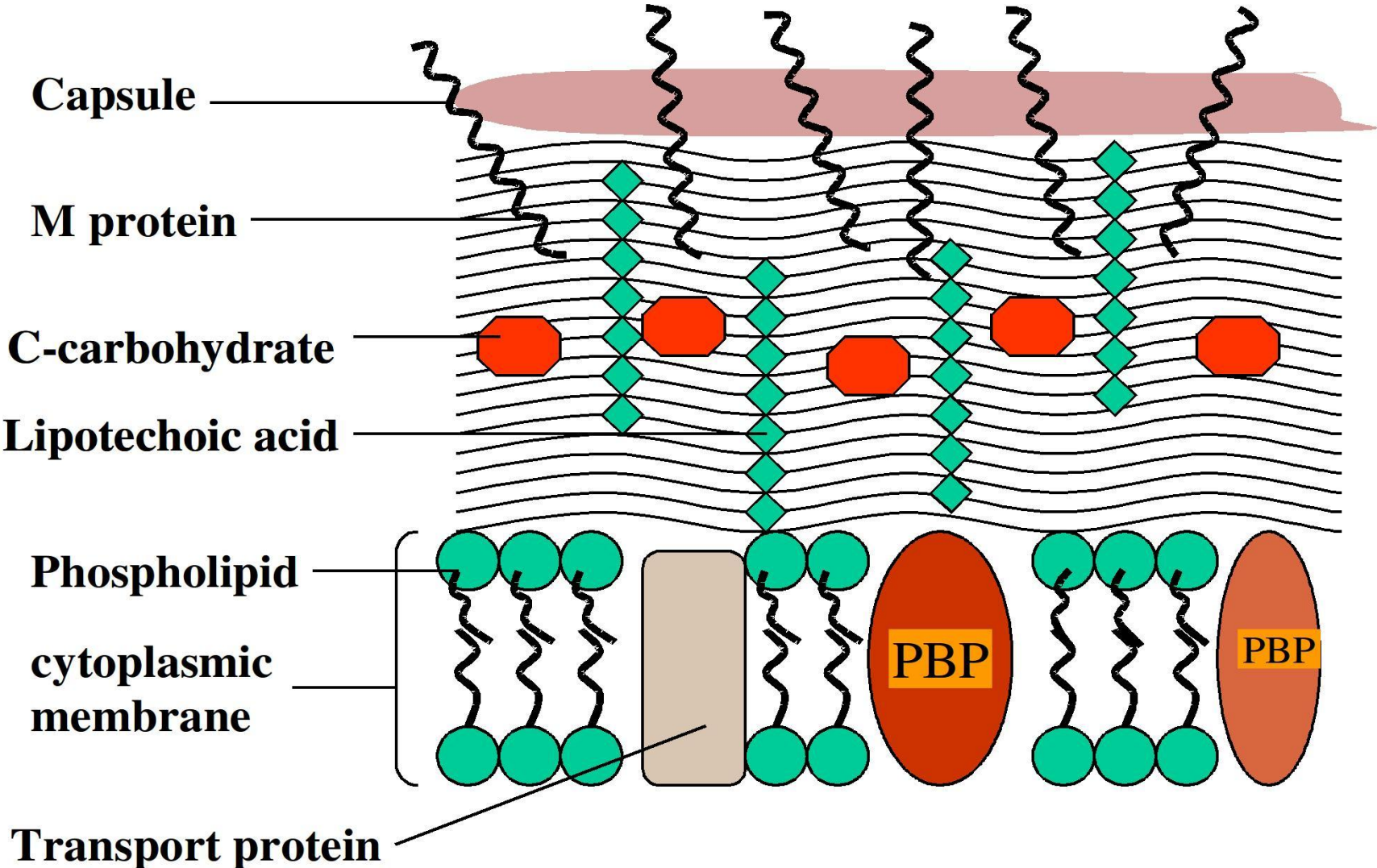
- **Tratamiento:** Penicilina G con o sin amino glucósidos

- **Prevención:** Penicilina (válvulas cardiacas lesionadas o pre-estéticas)

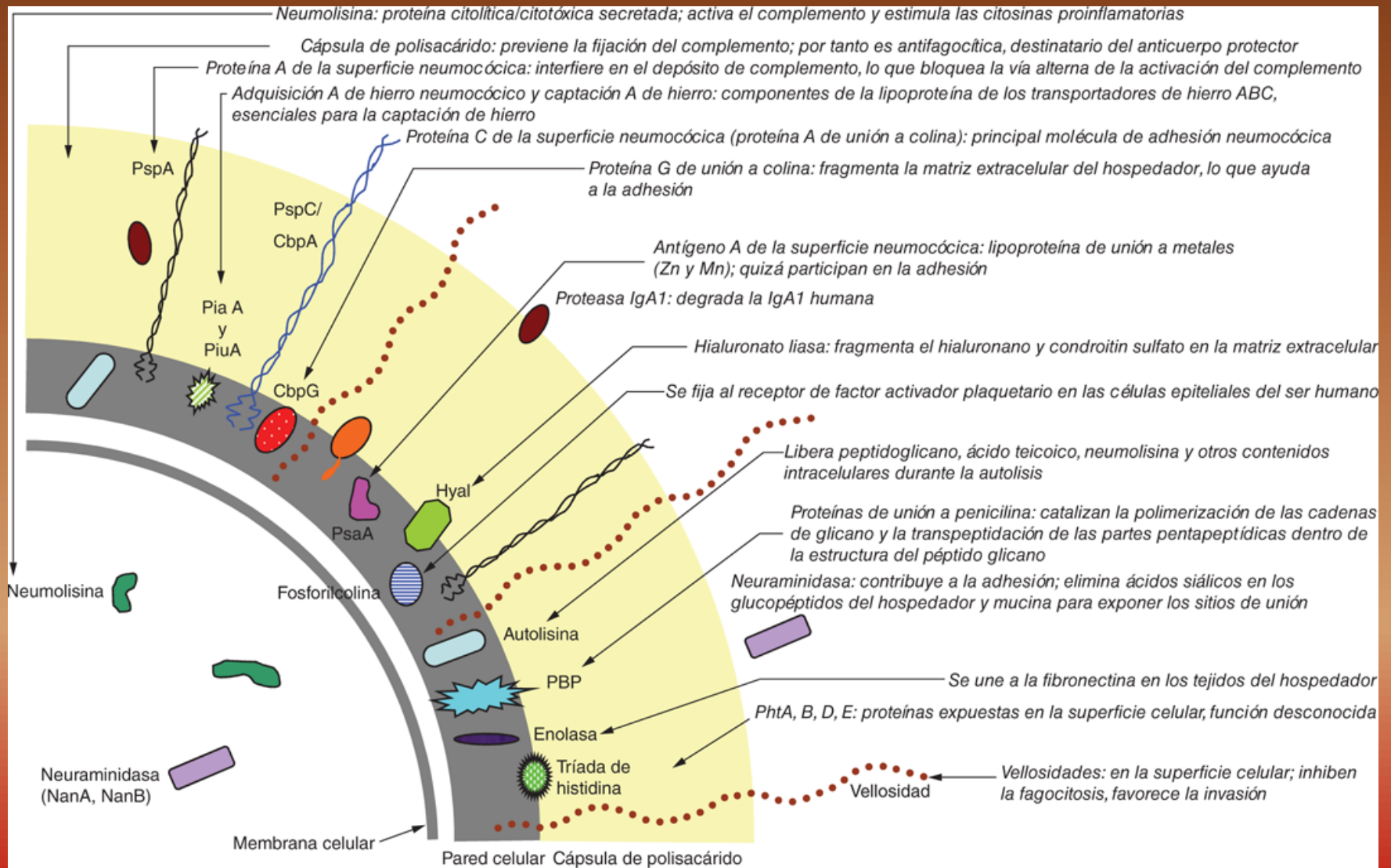
Streptococcus pneumoniae



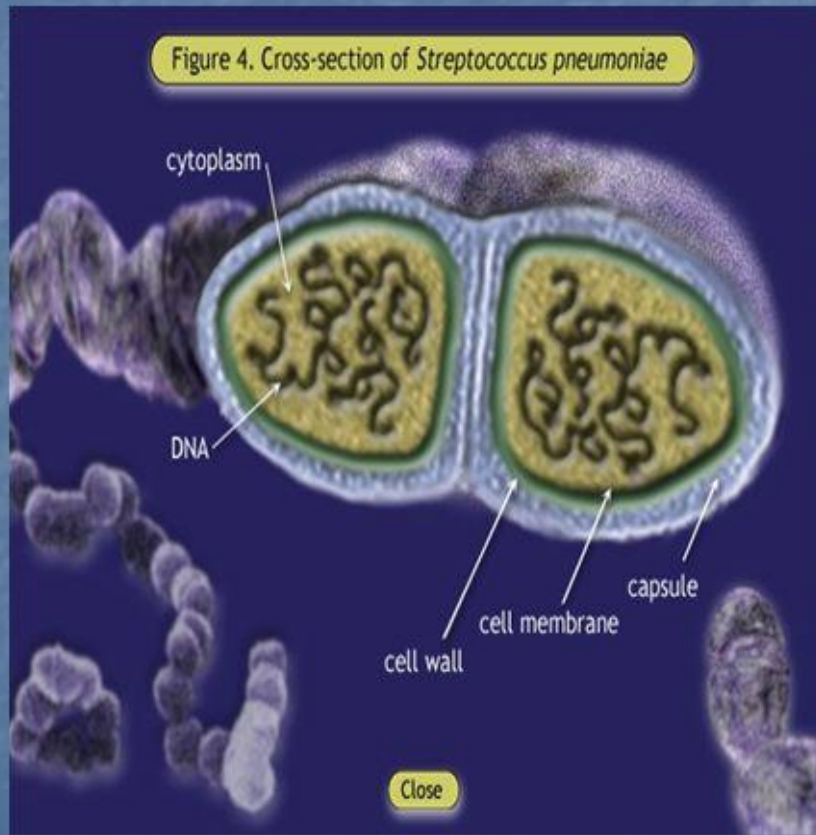
Streptococcal cell wall structure



Streptococcus pneumoniae



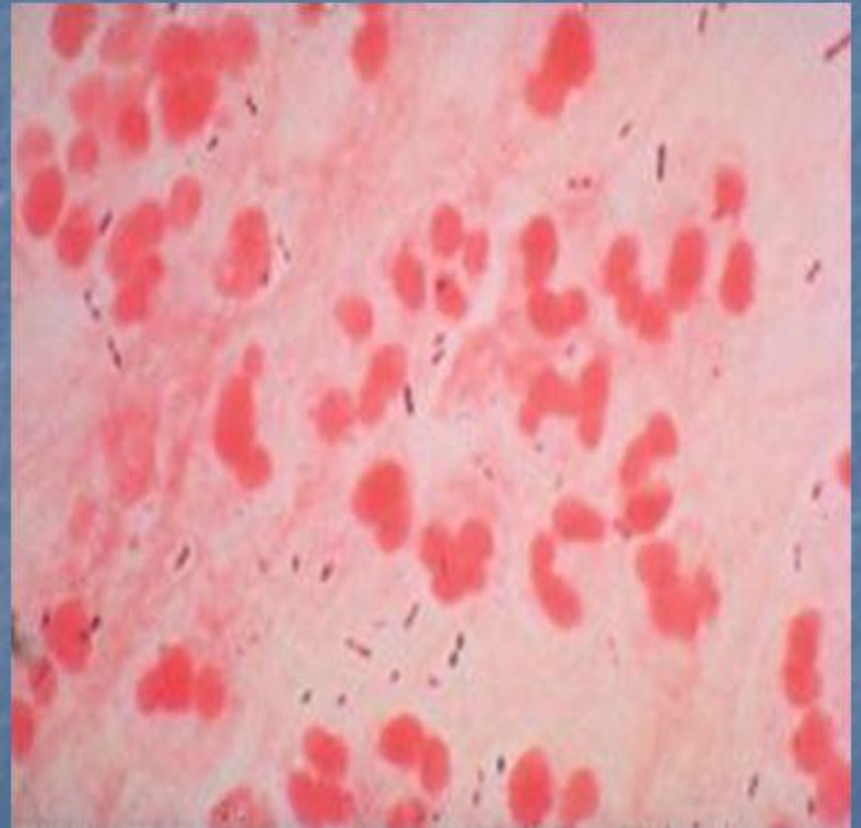
S. pneumoniae



- **ADHESINAS:** interactúan con receptores disacáridos en la superficie del epitelio faringeo.
- **Alfa hemolisinas**
- **Autolisinas**
- **Moléculas de superficie celular.**

Streptococcus pneumoniae

- **NEUMOLISINA:**
- Interactúa con la membrana celular de una variedad de células del huésped.
- Inhibe la fagocitosis
- Detiene el movimiento ciliar y compromete la depuración bacteriana.



Streptococcus pneumoniae



Fig. Eventos implicados en la producción de enfermedad por *S. pneumoniae*, IgA inmunoglobulina A, IgG inmunoglobulina G (modificado de Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed.; 2009).

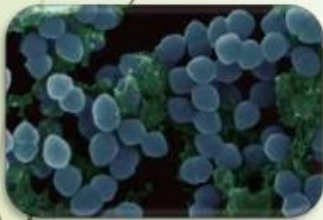
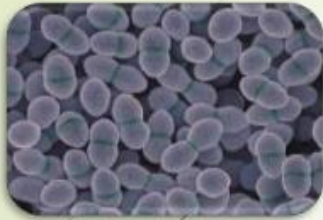
Streptococcus pneumoniae

CUADROS CLINICOS

NEUMONIA LOBAR	PROCESOS PIOGENOS DE LOS ORGANOS VECINOS
<p data-bbox="266 521 1012 596">Productor del 80% de neumonías bacterianas</p> <p data-bbox="222 654 1056 775">Se producen por aspiración del neumococo (infección de vías respiratorias altas)</p> <p data-bbox="382 876 896 961">ALVEOLO PULMONAR (edema alveolar)</p> <p data-bbox="403 1008 875 1043">INICIO DEL CUADRO</p> <p data-bbox="171 1089 1107 1165">Escalofríos, fiebre, tos, punta de costado, disnea, esputo herrumbroso</p> <p data-bbox="179 1210 1099 1332">PRODUCTOR DE BRONCONEUMONIAS, ABSCESOS DE PULMON Y PLEURESIAS PURULENTAS</p>	<p data-bbox="1224 561 1663 636">SINUSITIS Y OTITIS (Por contigüidad)</p> <p data-bbox="1193 686 1694 853">ARTRITIS, ENDOCARDITIS, MENINGITIS (Pasa a la circulación)</p> <p data-bbox="1184 903 1705 1025">Produce MENINGITIS en mayores de 25 años y en 30% de niños.</p> <p data-bbox="1392 1075 1495 1110">LCR</p> <p data-bbox="1199 1203 1694 1325">Turbio, con presencia de leucocitos PMN y neumococos</p>

Enterococcus spp

Características



- ▶ El género *Enterococcus* consiste en bacterias gram-positivas que se agruparon inicialmente en el género *Streptococcus* grupo D.
- ▶ Fue nombrado oficialmente *Enterococcus* en 1984, basado en la divergencia de secuencias de 16S rRNA.
- ▶ Ampliamente distribuidos en la naturaleza, en plantas, suelo y el agua. Habitan el tracto intestinal de seres humanos, animales e insectos.
- ▶ Pueden colonizar la piel y las mucosas del tracto respiratorio superior y genital del ser humano.

Factores de virulencia: *Enterococcus spp.*

Citolisina

- Ruptura de membranas . Favorece la diseminación

Producción de radicales libres superóxidos

- Aumento de la invasividad. Aumento de rta inflamatoria y daño a cels. eucariotas

Producción de sustancias de agregación


- Biofilms

Factores de virulencia


Gen	Produce	Acción
<i>asal o agg</i>	Sustancia de agregación (AS)	Aumenta la adherencia células del hospedero.
<i>gelE</i>	Gelatinasa	Hidroliza caseína, hemoglobina y pequeños péptidos.
<i>acel</i>	Adhesina	Interactúa con colágeno tipo I, IV y laminina. Favorece la unión a enterocitos.
<i>esp</i>	Proteína enterocócica de superficie	Promueve la unión de tejidos y la formación de biopelículas.
<i>cylA</i>	Citolisinas	Bacteriocina, propiedades antimicrobianas.



Importancia en salud pública




Tercera causa mas frecuente de Infecciones nosocomiales, *Enterococcus* es responsable del 10% de IAAS según NNIS.



Difícil manejo terapéutico debido a su resistencia de forma natural o intrínseca a varias familias de antimicrobianos.



Alta capacidad para adquirir resistencia frente a ampicilina, cloranfenicol, teicoplanina y vancomicina.



Gran capacidad para colonizar pacientes por largos periodos, sobrevivir en superficies inanimadas, colonizar las manos del PS, transmitir resistencia antimicrobiana.

Enterococcus

Epidemiología y patología:

- -Faringitis aguda
- -Infecciones cutáneas y sistémicas
- -Endocarditis
- -Fiebre reumática
- -Glomerulonefritis aguda
- -Fiebre escarlatina
- -Infecciones en los tejidos
- Muchos de estos microorganismos forman parte de la flora humana normal, pero cuando invaden zonas estériles pueden provocar infecciones mortales.
- Algunas de sus factores de patogenicidad son su capacidad para adherirse a la célula, la invasión de las células, y su gran producción de enzimas y toxinas.

Género *Enterococcus*

Especie

Referencia

E. faecalis

Schleifer and Kilpper - Bälz, 1984

E. faecium

Schleifer and Kilpper - Bälz, 1984

E. avium

Collins et al., 1984

E. casseliflavus

Collins et al., 1984

E. durans

Collins et al., 1984

E. gallinarum

Collins et al., 1984

E. malodoratus

Collins et al., 1984

E. hirae

Farrow and Collins, 1985

E. mundtii

Collins, Farrow and Jones, 1986

E. raffinosus

Collins et al., 1989

Género *Enterococcus* (cont.)

Especie	Referencia
<i>E. solitarius</i> (<i>Tetragenococcus</i>)	Collins et al., 1989
<i>E. pseudoavium</i>	Collins et al., 1989
<i>E. cecorum</i>	Williams et al., 1989
<i>E. columbae</i>	Devriese et al., 1990
<i>E. saccharolyticus</i>	Rodrigues and Collins, 1990
<i>E. dispar</i>	Collins et al., 1991
<i>E. sulfureus</i> 1991	Martinez-Murcia and Collins, 1991
<i>E. seriolicida</i> (<i>Lactococcus garviae</i>)	Kusuda et al., 1991
<i>E. flavescens</i>	Pompei et al., 1992

En los últimos años



↑↑ incidencia infecciones
por género *Enterococcus*

- **Uso ATB de amplio espectro:
Cefalosporinas 3º generación**
- **> utilización
Catet. urinaria y otras**
- **Prolongados tiempos de
hospitalización**
- **Enfermedades malignas no
hematológicas**

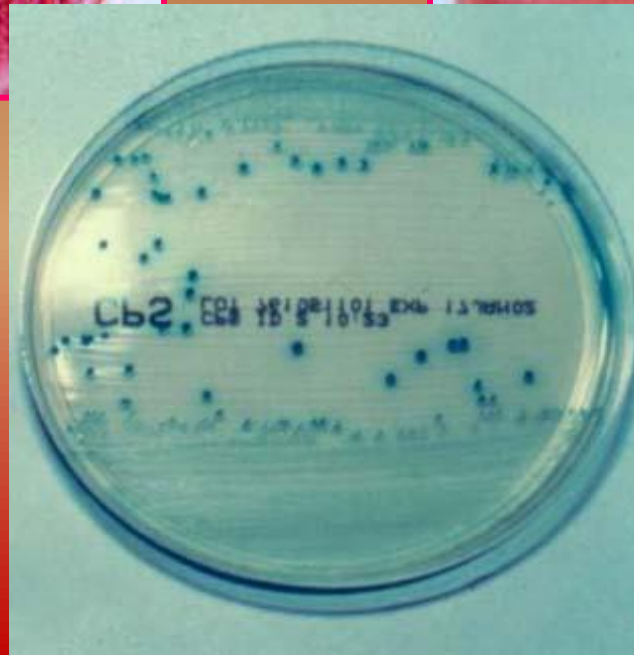
Infecciones por *Enterococcus* spp

Localización

- ✓ ITU
- ✓ Infecciones intraabdominales y ginecológicas
- ✓ Bacteriemia
- ✓ Endocarditis (5 al 20%)
- ✓ Infecciones del tracto respiratorio
- ✓ Meningitis neonatal o postquirúrgica
- ✓ Osteomielitis

poco
frecuentes

Enterococcus faecalis (γ - β hemolitico)



Enterococcus faecium



Mecanismos de resistencia en Gram positivos

TABLE 18-9 Resistance Mechanisms Found in Common Bacterial Pathogens

PATHOGEN	RESISTANCE PHENOTYPE	MAJOR RESISTANCE MECHANISM
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	β-Lactams	Alteration of target enzymes (PBPs)
	Macrolides, lincosamides, streptogramin B	Alteration of ribosomal target sites (methylation of adenine residue in domain V of 23S rRNA— <i>ermB</i>); efflux (<i>mefE</i>)
	Tetracycline	Protection of ribosomal target site (<i>tetM</i>)
	Trimethoprim and sulfonamides	Alteration of target enzymes (dihydrofolate reductase—trimethoprim; dihydropteroate synthase— <i>sul1</i> , <i>sul2</i> in sulfonamides)
	Fluoroquinolones	Alteration of target enzymes (DNA gyrase— <i>gyrA</i> mutations; topoisomerase IV— <i>parC</i> mutations)
<i>Staphylococcus aureus</i>	β-Lactams	Enzymatic inhibition (penicillinase production)
	Penicillin Methicillin, oxacillin, nafcillin, and cephalosporins (MRSA)	Alteration of target enzyme—PBP2a (<i>mecA</i>)
	Glycopeptide	GISA GRSA
Enterococci	β-Lactams (ampicillin)	Alteration of target enzymes (PBPs in <i>Enterococcus faecium</i>); enzymatic inhibition—rare (penicillinase in <i>E. faecalis</i>)
	Aminoglycosides	Altered ribosomal target site mutations, enzymatic inhibition (high-level resistance: aminoglycoside-modifying enzymes)
	Vancomycin	Alteration of cell wall precursor targets (high-level resistance: VanA, B, D phenotypes; low-level resistance: VanC, E, G phenotypes)
	Linezolid	Alteration of ribosomal target sites (G2576U mutation in domain V of 23S rRNA)
	Quinupristin-dalfopristin	Enzymatic inhibition; efflux; target modification (<i>Enterococcus faecium</i>)

Estreptococos del grupo *viridans*

- ❖ Frecuente cepas con sensibilidad disminuida a PEN
- ❖ No Disco de PEN (CLSI)
- ❖ Aislamientos de sitios estériles: CIM / Curvas de letalidad PEN
- ❖ Endocarditis: Estudios de Sinergia PEN/GEN
- ❖ Grupo Mitis: SD// PEN 40 - 50%
- ❖ Grupo Anginosus: S// PEN / TOLER
- ❖ Grupo Mutans: S// PEN
- ❖ Grupo Bovis: I // PEN 20 %

Streptococcus pneumoniae

Resistencia a los Beta-Lactámicos

Alteración PLPs (1a, 1b, 2a, 2b, 2x y 3)

Adquisición genes en mosaico de *S. mitis*

PLP
2x, 1a, 2b

R-PEN

PLP
2x y 1a

R-C3G

PLP
2x

R-OXA

PLP
2x y 2b

R-IMI

Streptococcus pneumoniae

Resistentes a Penicilina (Poblacional)

Penicilina CIM ($\mu\text{g/ml}$)

Sensible

Intermedio

Resistente

≤ 0.06

0.125 - 1

≥ 2

Streptococcus pneumoniae

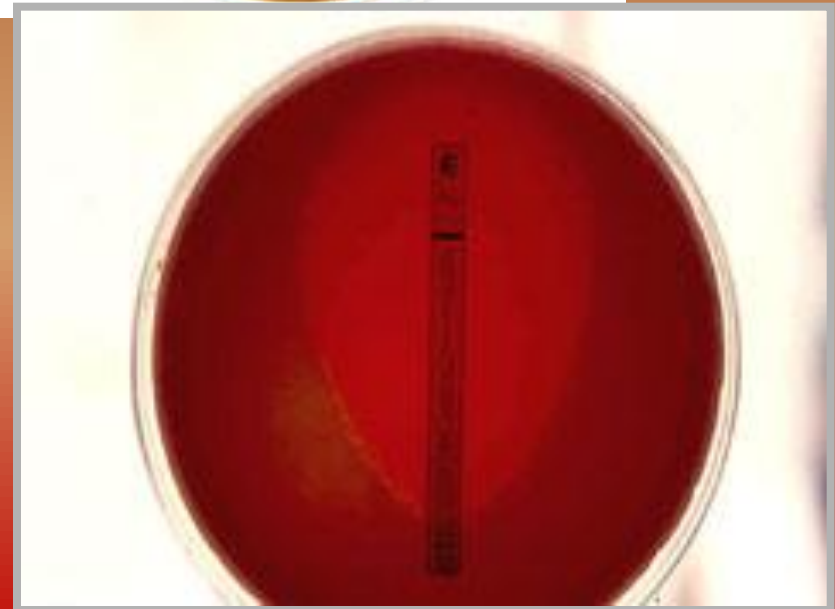
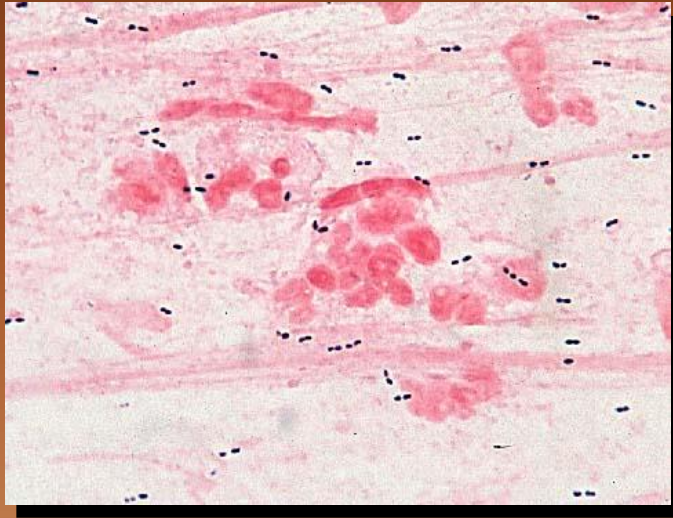
Criterios de puntos de corte

PENICILINA

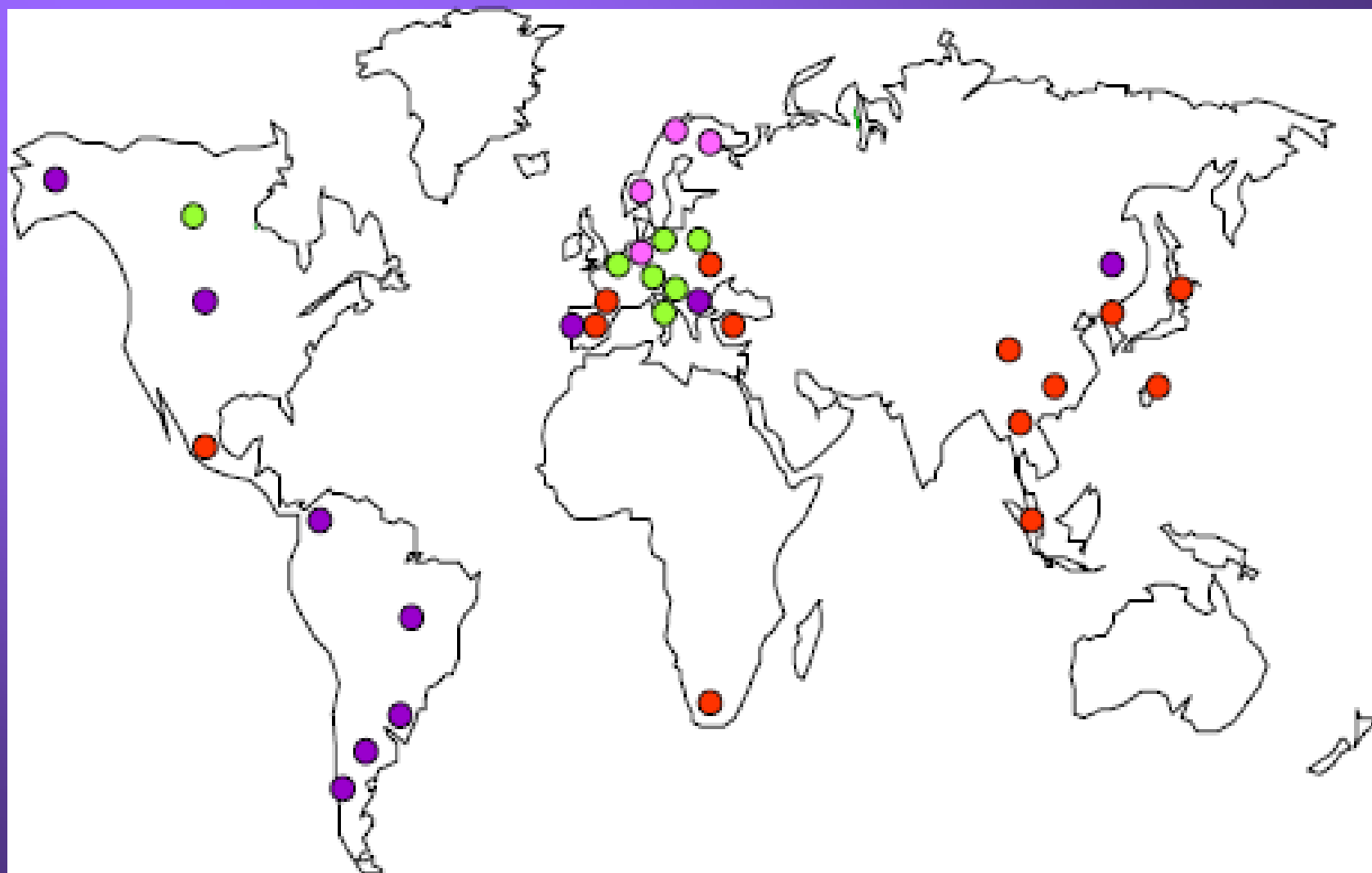
		CIM ($\mu\text{g/ml}$)		
		Sensible	Interm.	Resist.
MENINGITIS	≤ 0.063			≥ 0.125 (IV)
NO MENINGITIS	≤ 0.063	≤ 2	4	≥ 8 (IV)
			0.125 - 1	≥ 2 (VO)

CLSI: M100-S28 /2018

Streptococcus pneumoniae



S. pneumoniae y RESISTENCIA a PENICILINA



● <5%

● 5-10%

● 20-40%

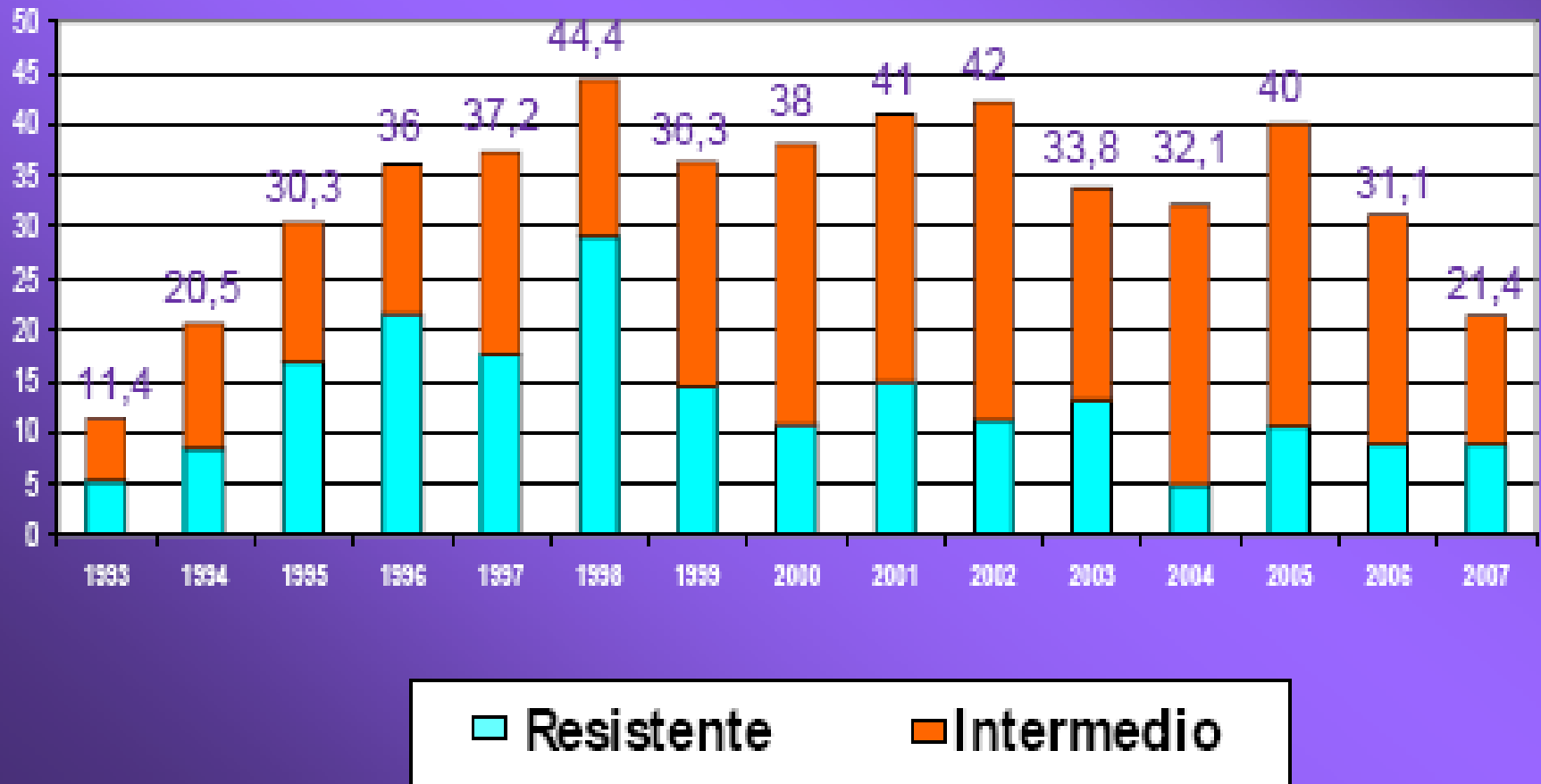
● >50%

Resistencia a Penicilina por Año:

Punto de corte : ≤ 0.06 S / $0.12-1$ I / ≥ 2 R

% Resistencia

datos Whonet – Años 2006 - 2007

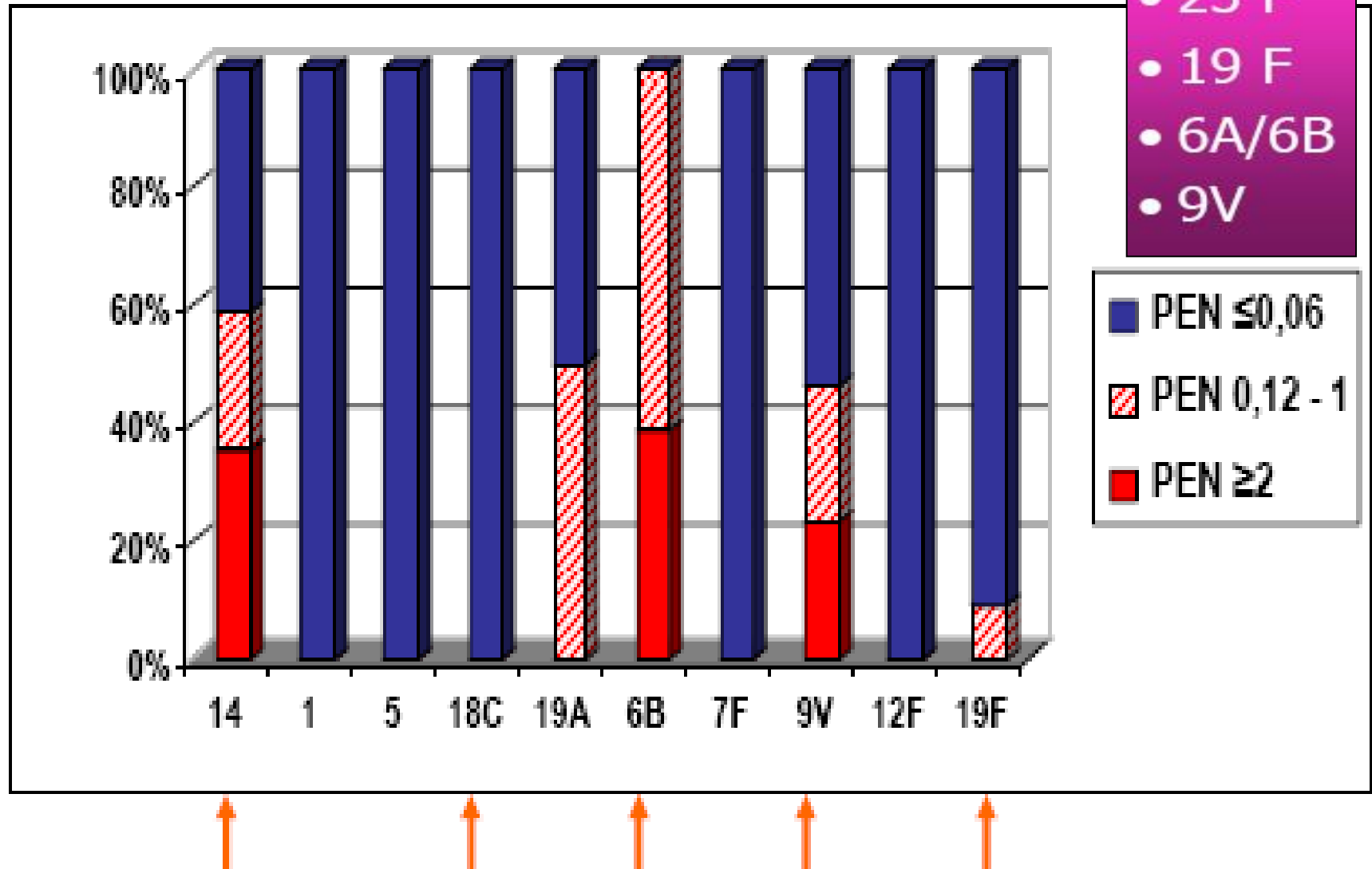


SEROTIPOS CON SENSIBILIDAD DISMINUIDA A PENICILINA (SDP)

n = 321

Serotipos asociados con resistencia a penicilina 14

- 23 F
- 19 F
- 6A/6B
- 9V



Representatividad de los ST en las vacunas conjugadas 1994-2006

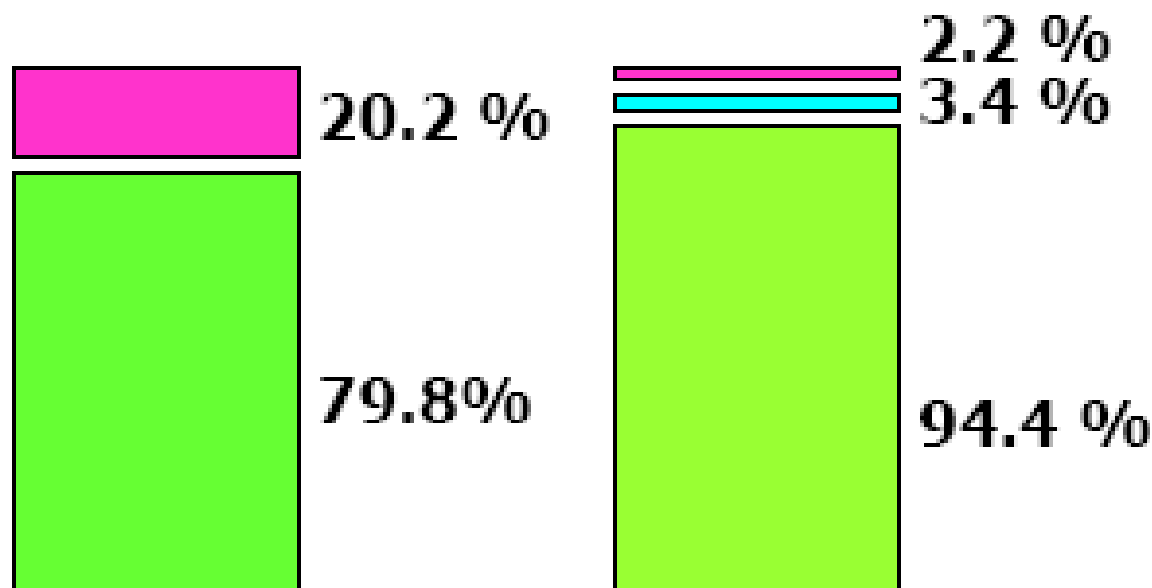
<u>Vacuna</u>	<u>Patología</u>	<u>%</u>		
		< 2 años	2 – 5 años	Total
7 – valente	Neumonía	66.9	33.8	54.2
	Meningitis	50.0	47.9	49.5
	Total	59.5	37.4	52.2
9 – valente	Neumonía	80.3	82.3	81.2
	Meningitis	68.8	69.7	69.0
	Total	74.9	77.0	75.6

7-VALENTE	14	6A/B	9V	23F	19F	18C	4		
8-VALENTE	14	6A/B	9V	23F	19F	18C	4	5	1

RESISTENCIA A PENICILINA y CEFOTAXIMA en MENINGITIS.

Período 2006-2007 (niños < 6 años)

- Resistente
- Intermedio
- Sensible



MENINGITIS

SENSIBLE

INTERMEDIO

RESISTENTE

PENICILINA

≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$

- $\mu\text{g/ml}$

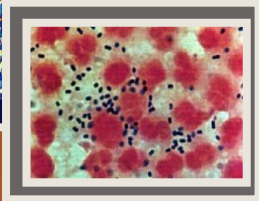
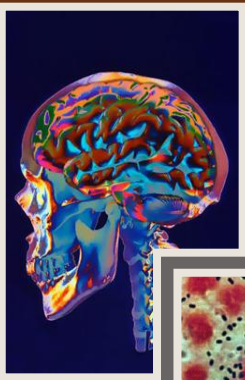
≥ 0.12 $\mu\text{g/ml}$

CEFOTAXIMA

≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$

1 $\mu\text{g/ml}$

≥ 2 $\mu\text{g/ml}$

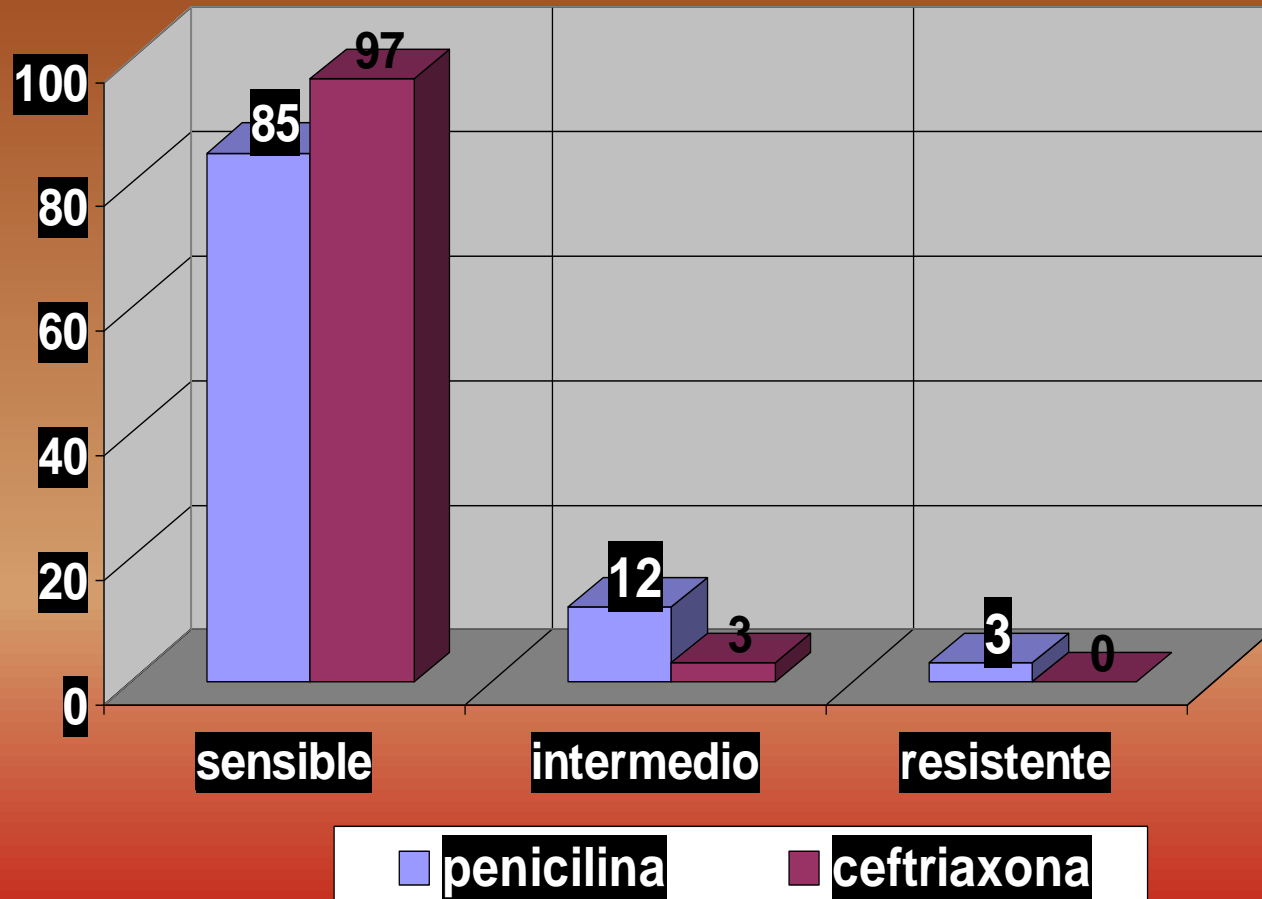


S. pneumoniae

(n: 216/176)



SENSIBILIDAD A β LACTAMICOS (1995- 2007)

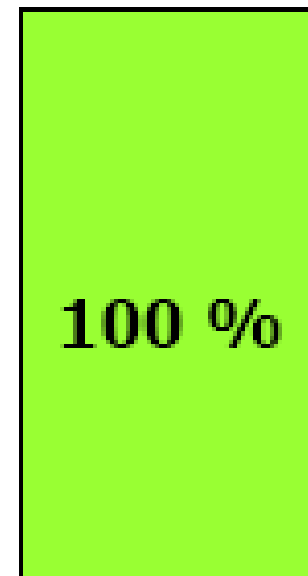
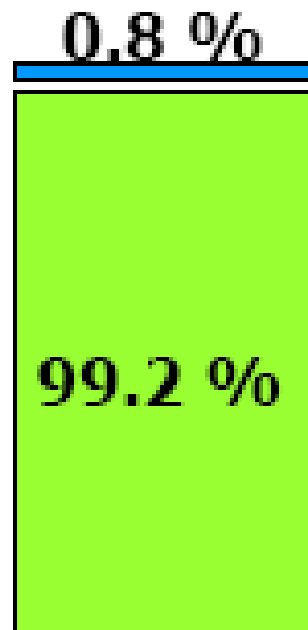


Bacteriología-Htal Muniz

RESISTENCIA A PENICILINA y CEFOTAXIMA en SÍTIO NO-MENÍNGEO

Período 2006-2007 (niños < 6 años)

- Resistente
- Intermedio
- Sensible



PENICILINA

$\leq 2 \mu\text{g/ml}$
 $4 \mu\text{g/ml}$
 $\geq 8 \mu\text{g/ml}$

CEFOTAXIMA

$\leq 1 \mu\text{g/ml}$
 $2 \mu\text{g/ml}$
 $\geq 4 \mu\text{g/ml}$

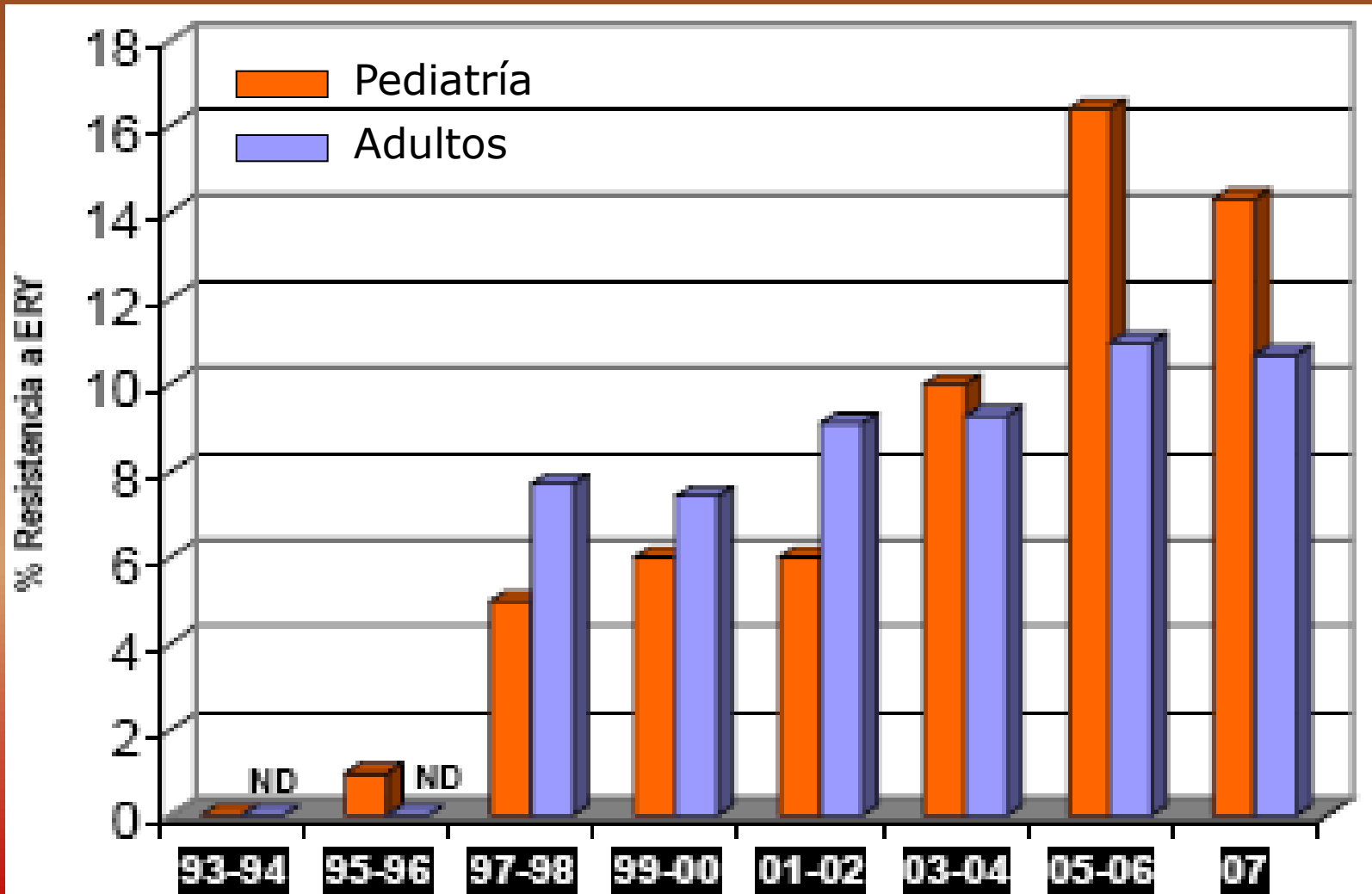
SENSIBLE

INTERMEDIO

RESISTENTE

Resistencia a Eritromicina en *S. pneumoniae*

datos Whonet – Años 1993 - 2007



MLS

TABLE 18-7 Resistance Mechanisms against the Macrolides, Lincosamides, and Streptogramins

BACTERIAL SPECIES	GENE DESIGNATION	PHENOTYPE	RESISTANCE MECHANISM	RESISTANCE PATTERN			
				14- or 15-Membered Ring	16-Membered Ring	CLINDAMYCIN	STREPTOGRAMIN B
Streptococci, Enterococci	<i>erm (A, B)</i>	MLS _B -inducible	Ribosomal methylation	(s) I or R	(s) I or R	(s) I or R	(s) I or R
	<i>erm (A, B)</i>	MLS _B -constitutive	Ribosomal methylation	R	R	R	R
	<i>mef (A or E)</i>	M	Efflux	I or R	S	S	S
	<i>L41L22 mut</i>	M	Ribosomal mutation	R	R	S	S
	<i>inu (B)</i>	L	Inactivation	S	S	S-I	S
Staphylococci	<i>erm (A, C)</i>	MLS _B -inducible	Ribosomal methylation	R	(s)	(s)	(s)
	<i>erm (A, C)</i>	MLS _B -constitutive	Ribosomal methylation	R	R	R	R
	<i>msr (A or B)</i>	MS _B	Efflux	R	S	S	R
	<i>vgb, vgbB</i>	S _B	Inactivation	S	S	S	R
	<i>ere (A or B)</i>	M	Inactivation	R	R	S	S
	<i>inu (A)</i>	L	Inactivation	S	S	S-I	S

14- or 15-membered ring structures, erythromycin, clarithromycin, azithromycin; 16-membered ring structures, spiramycin; I, intermediate susceptibility; L, lincosamides; M, macrolides; MLS_B, macrolides, lincosamides, and streptogramin B; R, resistant; (s), appears susceptible in vitro but may select resistant clones in vivo; S, sensitive.

CLINDAMICINA

Energía: Fuerza protonmotriz
Hidrólisis del ATP (ABC transporters)
(ATP Binding Cassette)

- **Único componente :** Major Facilitator multidrug protein

- **Múltiples componentes :** Tres componentes
En gram (-): Major Facilitator (m. citoplasmática)
Membrane Fusion Protein (MFP)
(espacio periplásmico)
Porina (m. externa)

Eflujos: Tipo M, tipo L, tipo S, tipo MS,

Eflujo

Tipos de eflujo

Tipo	Resistencia a	ejemplo	genes	energía	componente
M	R: 14Cy 15C S: Ly Sb	<i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>mefA</i> <i>mefE</i>	Fza Protomotriz	MF
L	R: lincomisinas /clindamicina	<i>Streptomyces</i>	<i>lmrA</i>	ABC	MF
S	R: estreptogramina A	<i>S. aureus</i>	<i>vga</i> <i>vgaB</i>	ABC	MF
MS	R: 14C R: estrep B S: 16Cy L	<i>S. epidermidis</i>	<i>msrA</i>	ABC	MF (ó parte de un transp. complejo)
MDR	AG, quinolonas, macrólidos, fluorquinolonas, sales de amonio, etc.	<i>E. coli</i>	<i>mdfA</i> <i>crm</i>	Fza Protomotriz	MF Tricomp : MF, PFM, porina

CLINDAMICINA: mecanismo de resistencia

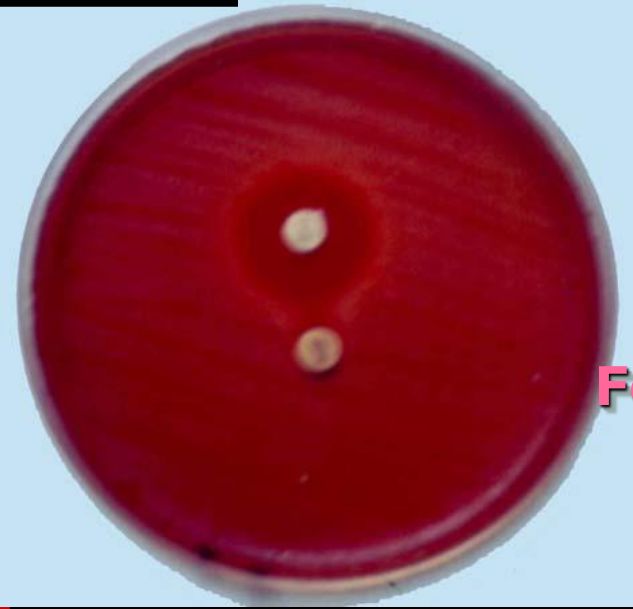
Modificación enzimática: poco frecuente

Ejemplo	genes	resistencia	efecto	descrito en
lactonasa	<i>ereA, ereB</i> <i>ere like</i>	eritromicina 14C y 16C	Clivaje del anillo	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>
lactonasa	<i>vgbB</i>	Estreptogramina B	Clivaje del anillo	<i>S. cohnii</i>
glicosilasa	<i>mgt</i>	Eritromicina	Glicosilación del macrólido	<i>S. lividans</i>
fosforilasa	<i>mphA</i> <i>mphB</i>	14C 14C y 16C	Fosforilación	<i>E. coli</i>
Lincosamida-nucleotidil transferasa	<i>lnuA</i> <i>lnuB, lnuC,</i> <i>etc</i>	Lincosamidas		<i>S. haemolyticus</i> <i>S. aureus</i>
acetilasas	<i>sat A</i> <i>vat y vatB</i> <i>vatC</i>	Estreptogramina A	acetilación	<i>E. faecium</i> <i>S. aureus</i> <i>S. cohnii</i>

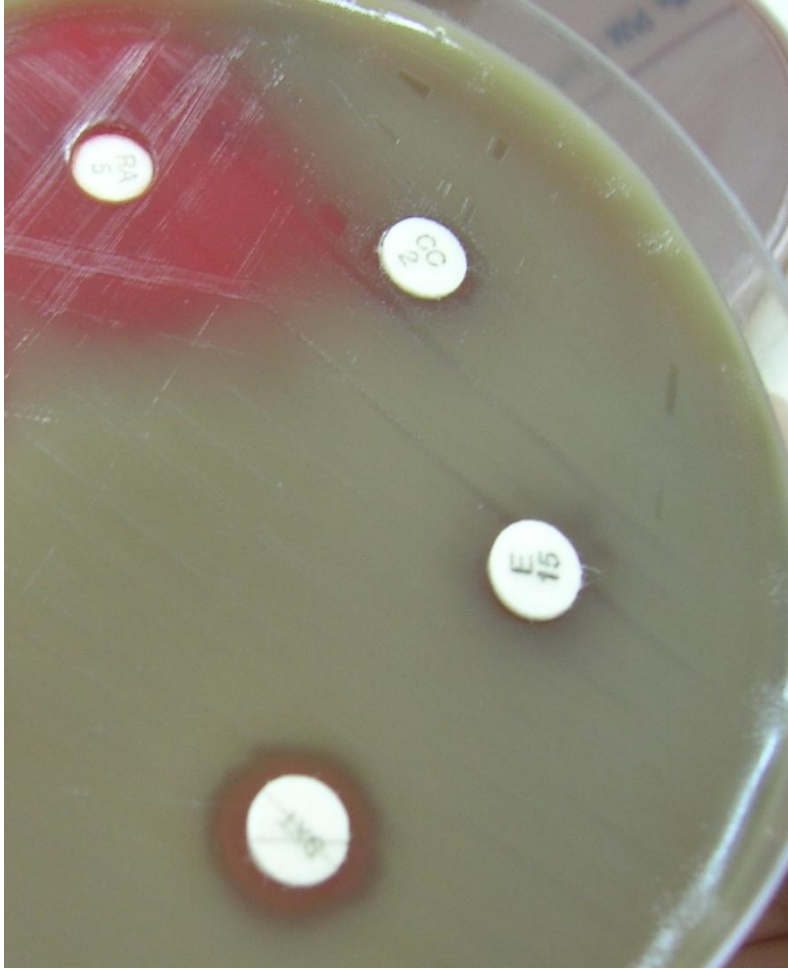
Fenotipo c MLS_B



Fenotipo i MLS_B



Fenotipo M



VIGILANCIA DE LA SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS EN *Streptococcus pneumoniae* AISLADOS DE DISTINTOS ATERIALES CLINICOS EN UN HOSPITAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (PERIODO:1993-2009).

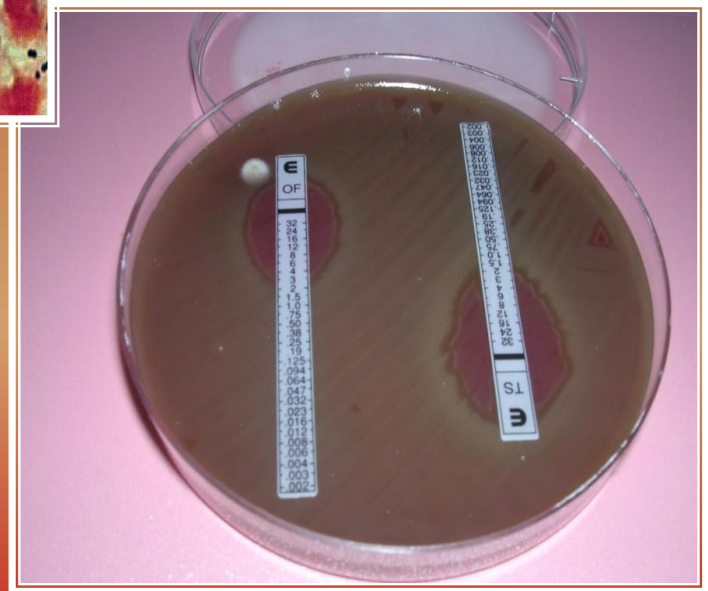
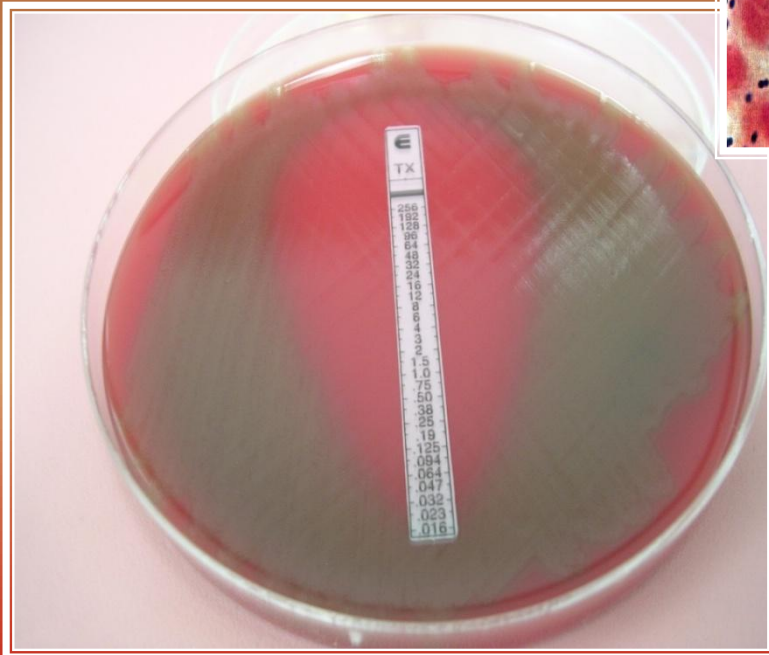
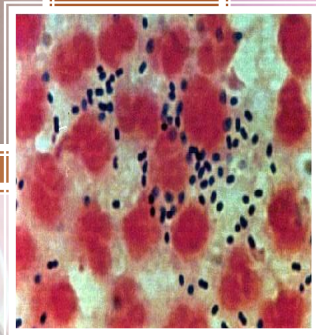
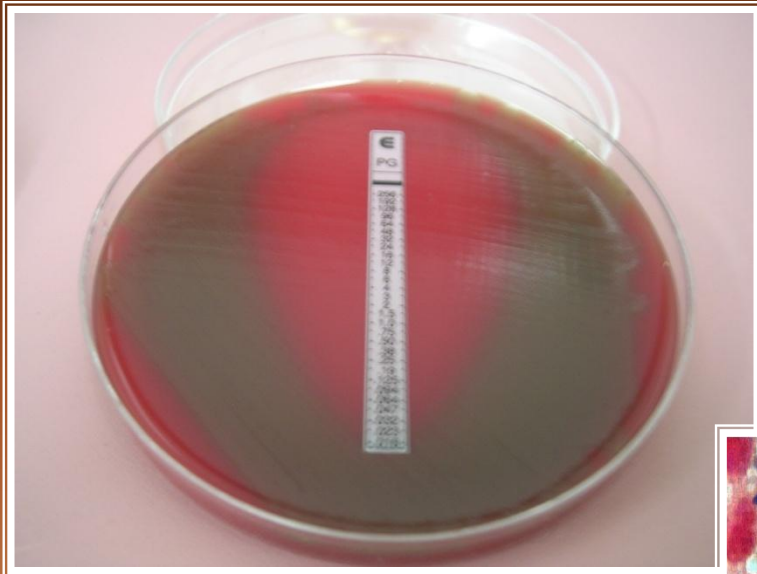
Sensibilidad a distintos antibioticos



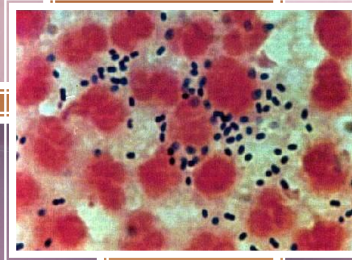
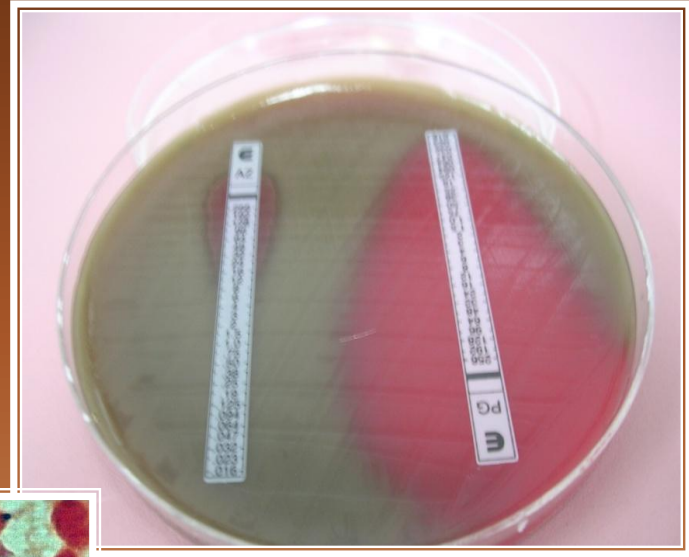
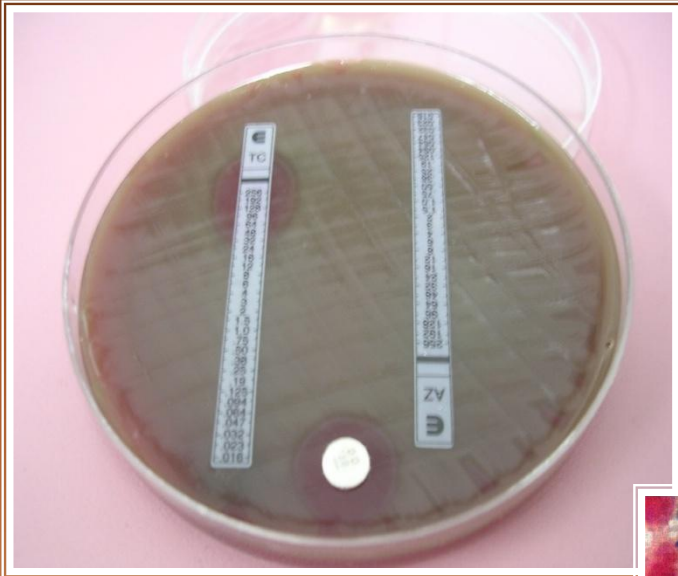
ANTIBIOTICO	LCR		Muestras No meningeadas	
	1993-2001 (n:195)	2002-2009 (n:81)	1995-2001 (n:620)	2002-2009 (n:1487)
PEN CIM ₉₀	2 µg/ml	1µg/ml	2 µg/ml	1µg/ml
CRO CIM ₉₀	0,75/ml	0,5µg/ml	0,75µg/ml	1µg/ml
R a ERI	0 n=148)	2%	14 %	15%
R a CLIN	0 (n:148)	0%	4%	6%
R a TET	13%(n=14 8)	8%	16%	14%
R a TMS	14%(n=14 8)	28%	32%	28%

□ Los aislamientos de LCR presentaron sensibilidad del 100% a rifampicina y vancomicina.

□ En el 2º período se observan en los aislamientos no meningeados la emergencia de un antibiotipo que presenta sensibilidad a penicilinas y resistencia a ERI, CLIN, TMS y TET.



Mirta Quinteros- Unidad Bacteriología-Htal Muñiz



Enterococcus spp

Resistencia intrínseca

Betalactámicos

Afinidad disminuída a las PLPs

- Resistencia a cefalosporinas e isoxazolilpenicilinas y carboxipenicilinas
- CIM Peni: 10 - 100 veces mayor que en *Streptococcus*
- Resistencia a Carbapenemes
IMI / MER / ERT (*E. faecium*)
ERT (*E. faecalis*)

Lincosamidas (bajo nivel)

Excepciones: algunas cepas de *E. faecium* y *E. durans*

Aminoglucósidos (bajo nivel)

- Por impermeabilidad
 - *E. faecium*: AAC-6'
- R// AK- KA NET- TOB y SISO
GEN y STP no son sustratos

Enterococcus spp

Resistencia intrínseca

Vancomicina (bajo nivel) \Rightarrow CIM: 2 - 32 $\mu\text{g/ml}$

Van C ₁	<i>E. gallinarum</i>
Van C _{2/3}	<i>E. casseliflavus</i>
	<i>E. flavescens</i>

☐ Resistencia cromosómica no transferible,
no inducible

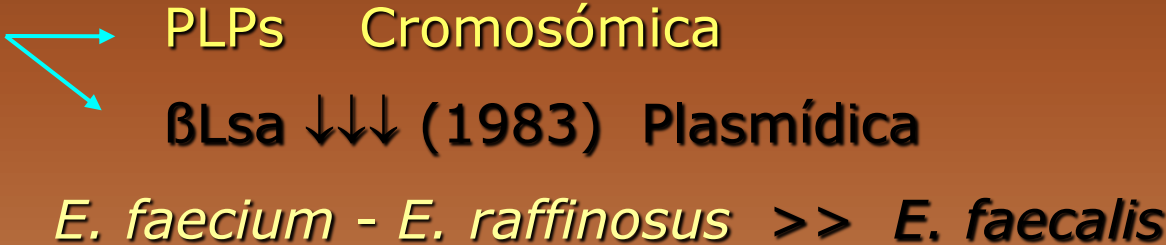
☐ Tolerantes a todos los glucopéptidos

Enterococos Vancomicina Resistentes

	Van A	Van B	Van D	Van E/G	Van C
CIM Vanco (µg/ml)	64 > 100	4 - 1000	16 - 64	16	2 - 32
CIM Teico (µg/ml)	16 - 512	0.5 - 32	2 - 4	0.5	0.5 - 1
Genética	Adquirida	Adquirida	Adquirida	Adquirida	Intrínseca
PG (aa term)	D-ala-d-lac	D-ala-d-lac	D-ala-d-lac	D-ala-d-ser	D-ala-d-ser
Especies	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. durans</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. mundii</i> <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>

Enterococcus spp

Resistencias Emergentes

- ✓ Ampicilina 

PLPs Cromosómica
βLsa ↓↓↓ (1983) Plasmídica
E. faecium - *E. raffinosus* >> *E. faecalis*

- ✓ ANR aminoglucósidos (1970 - 1980)

- ✓ Vancomicina (1988)

Van A, Van B, Van D, Van E y Van G

E. faecium >> *E. faecalis* >> *Enterococcus* spp

1° EVR en Argentina (Mendoza, 1997)

Enterococcus spp

Resistencia Cromosómica a Ampicilina

Alteración / Hiperprod de PLP

E. Faecium > *E. raffinosus* >>>> *E. faecalis* >>>>>>>>>>>>>>> otros

PBP5 Alterac / Hiperprod:

E. faecium

PBP 7, 8 y 6 con ↓↓ afinidad:

E. raffinosus

E. gallinarum

PBP 3r Adicional de baja afinidad:

E. hirae

PBP4 Alterac. Puntual:

E. faecalis (Seiji Ono, AAC, 2005
pag: 2954-58)

Enterococcus faecium

PBP5

Ampicilina

CIM ($\mu\text{g/ml}$)

Ausente

0.06

Presente:

- Bajo nivel

4 - 8

- Alto nivel

32 - 64

- Mutación

256 - 512

Enterococcus spp

Resistencia Plasmídica a Ampicilina

β - lactamasa

↓ Frecuencia a nivel mundial
Incidencia < 1%

E. faecalis > *E. faecium* (1 cepa)

β – lactamasa semejante a la de *S. aureus*

- Inhibida por sulbactam / ác. Clavulánico
- R// aminopenicilinas / ureídopenicilinas
- No afecta a imipenem
- Codificada en un plásmido / confiere ANR GEN

Resistencia Adquirida a los Aminoglucósidos. ANR

Inactivación enzimática

Enzima bifuncional
(2''-APH + 6' AAC)

ANR GEN
R// AK-KA-TO-SIS
(No STP)

Alteración del sitio blanco ⇒ **ANR STP**

FALTA de SINERGIA

Impacto clínico de la resistencia adquirida a ampicilina (CIM > 8 µg/ml) y/o ANR a los aminoglucósidos

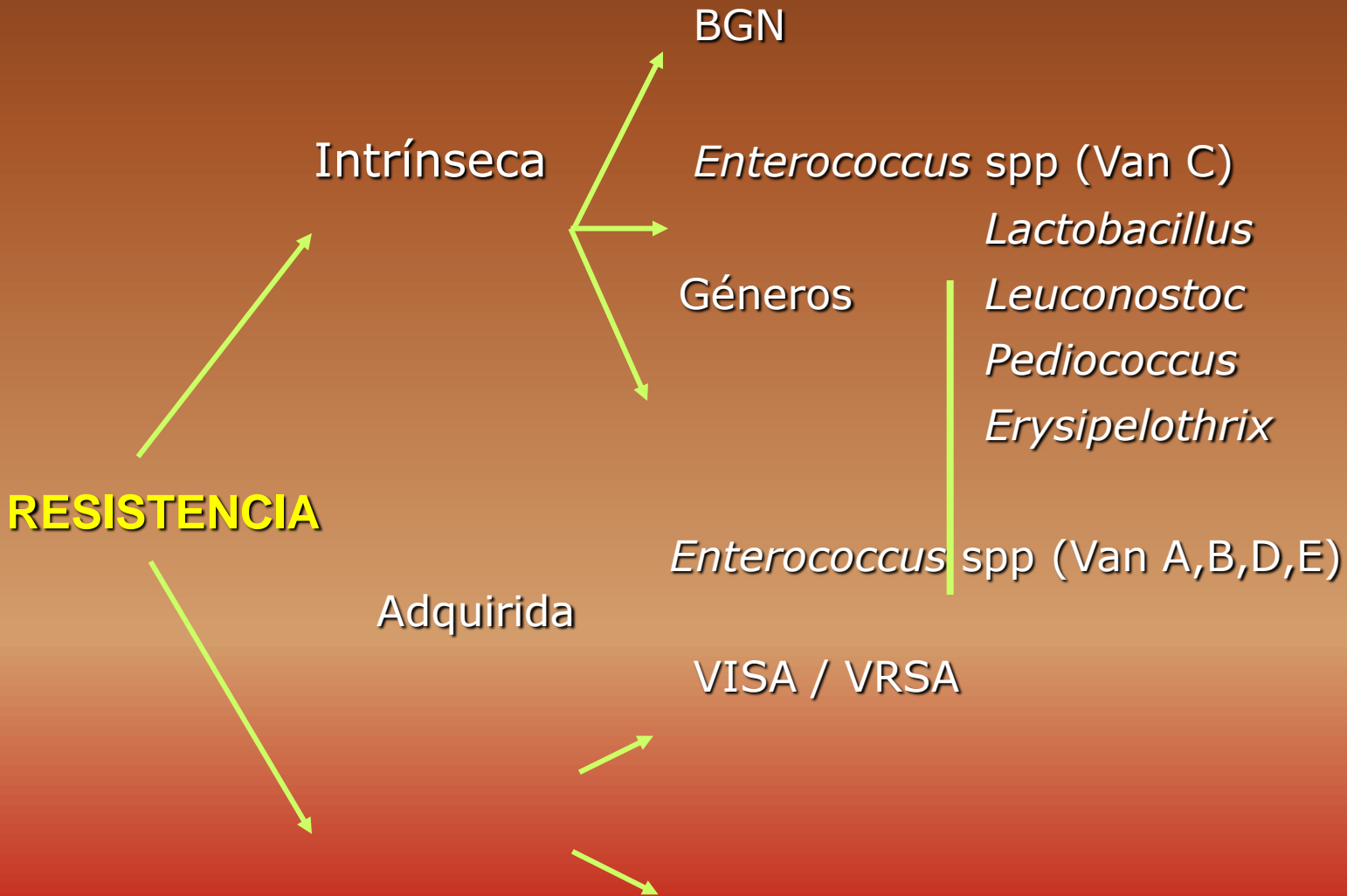
**INFECCIONES
SEVERAS**



~~SINERGI~~A

β lactámico / glucopéptido
+
Aminoglucósido

Resistencia a Vancomicina



Van A y Van B

3 genes expresar R//

van H, van A y van X / van H_B, van B, van X_B

2 genes amplificar R//

van Y y van Z / van Y_B y van W

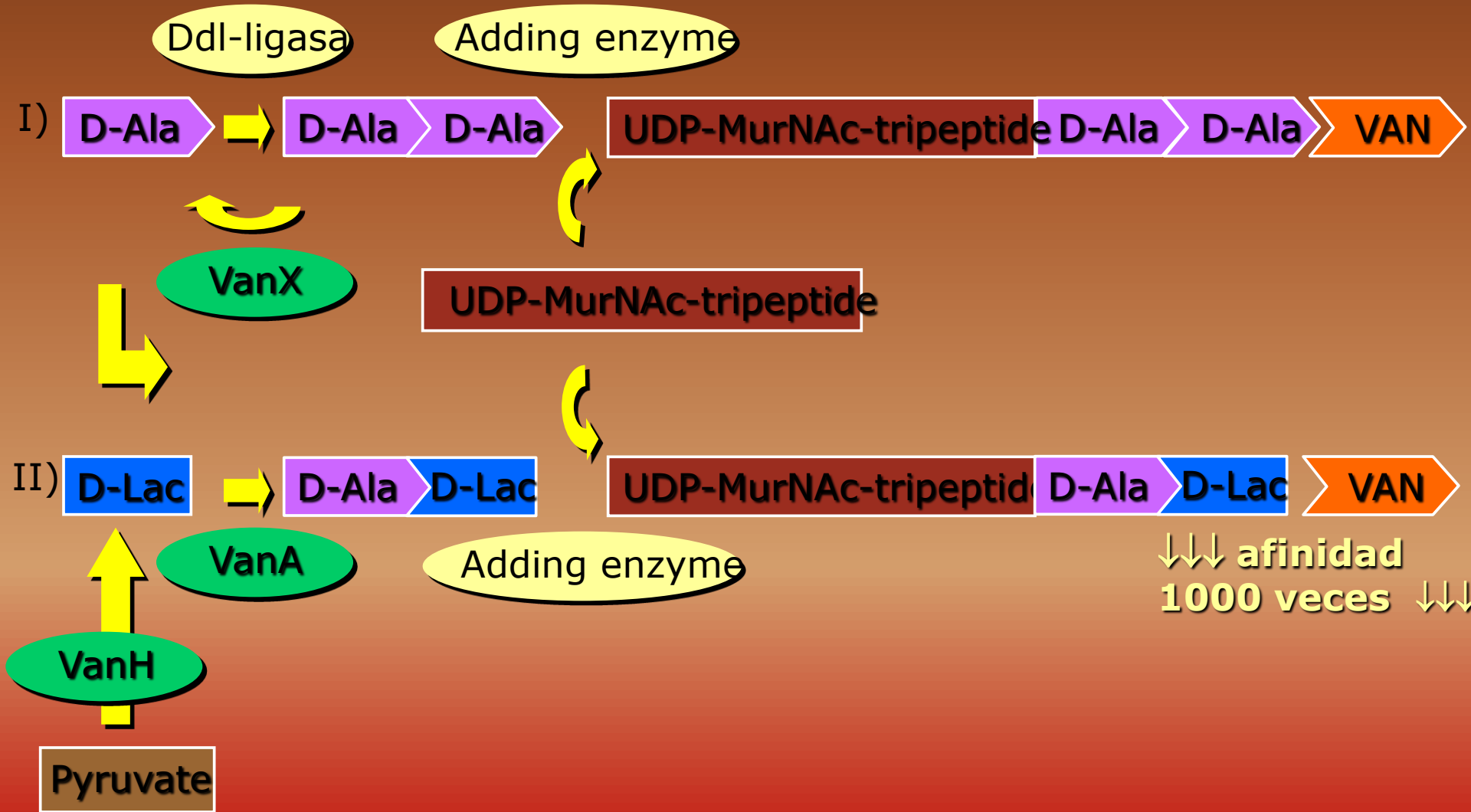
2 genes regular transcripción de los

3 genes esenciales

van S y van R / van S_B y van R_B

I) Síntesis del precursor del PG que se une a VAN

II) Alteración del precursor del PG que tiene poca afinidad con VAN



Factores de riesgo para Colonización / Infección por EVR

- ❖ Internación prolongada
- ❖ Internación en UCI
- ❖ Proximidad a otros pacientes con VRE
- ❖ Tratamiento con Vancomicina
- ❖ Tratamiento con otros ATB
- ❖ Enfermedad severa
(oncohematológica, neutropenia)

EVR

Reservorios

❖ **Portadores de VRE**

❖ **Superficies amb. e instrumental médico contaminado**

❖ **Alimentos contaminados**

Principal reservorio Nosocomial

Pueden pasar a la
comunidad

Principal reservorio en
la comunidad

Enterococcus faecium
vancomicina resistente



EVR en Argentina

Primeros aislamientos publicados

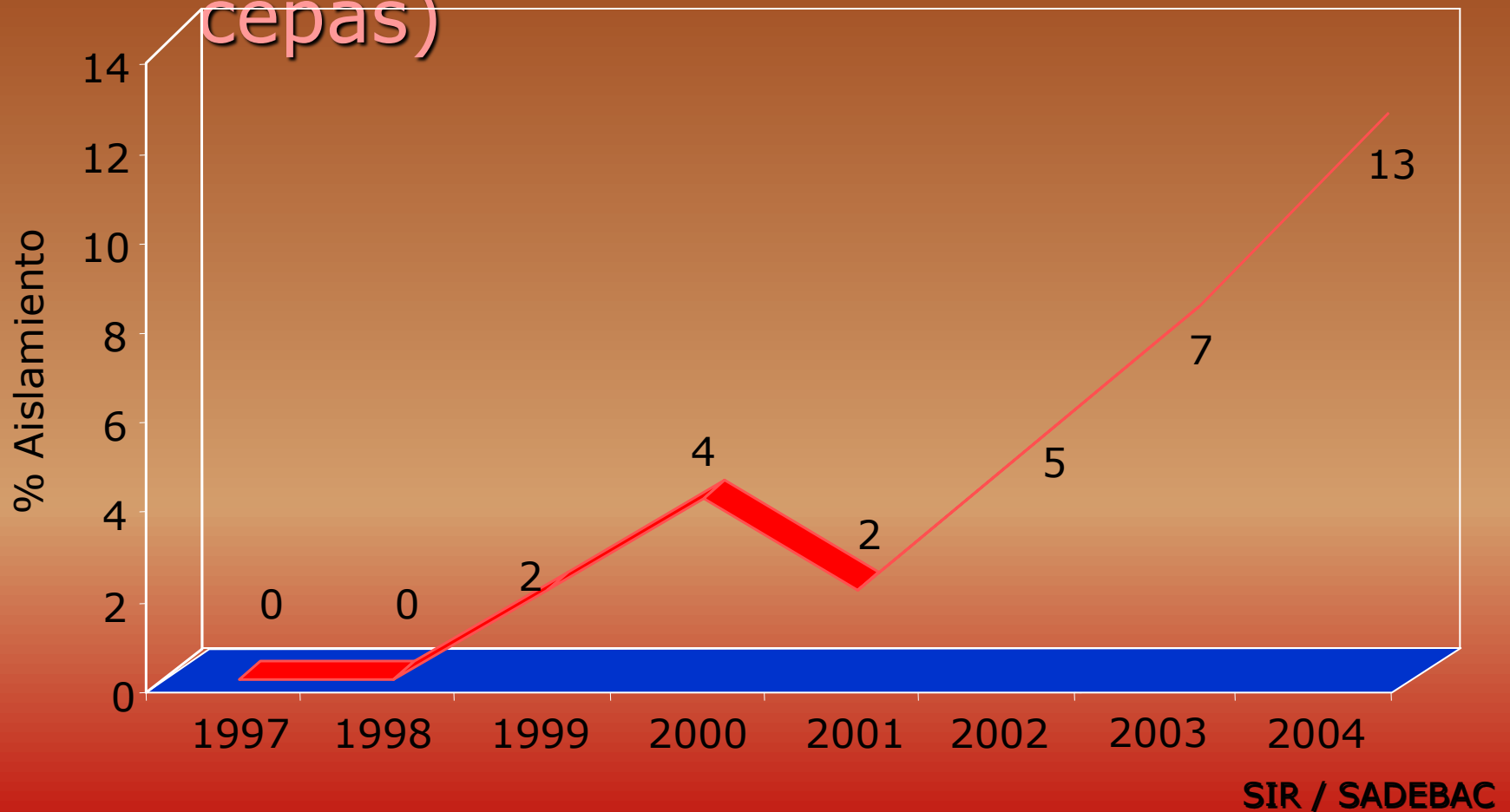
1997	Marin M., Mera J. y col	<i>E. faecium</i> VR (Van A)
	Kaufman S. y col.	<i>E. faecium</i> VR (Van A)
	Targa L. y col.	<i>E. faecium</i> VR
(Van A)	Casella J. M. y col.	<i>E. faecalis</i> VR (Van B)
1998	Matteo M., Couto E. y col.	<i>E. faecium</i> VR (Van A)
	Marcó del Pont y col.	<i>E. faecium</i> VR (Van A)
	Viegas Caetano y col.	<i>E. faecium</i> VR (Van A)
1999	Lopardo H., Kaufman S. y col.	
	1° Estudio Multicéntrico de prevalencia de colonización por EVR en UCI (21 Centros Hospitalarios de la Ciudad de Bs. As.)	
	Colonización EVR	5.4%

EVR

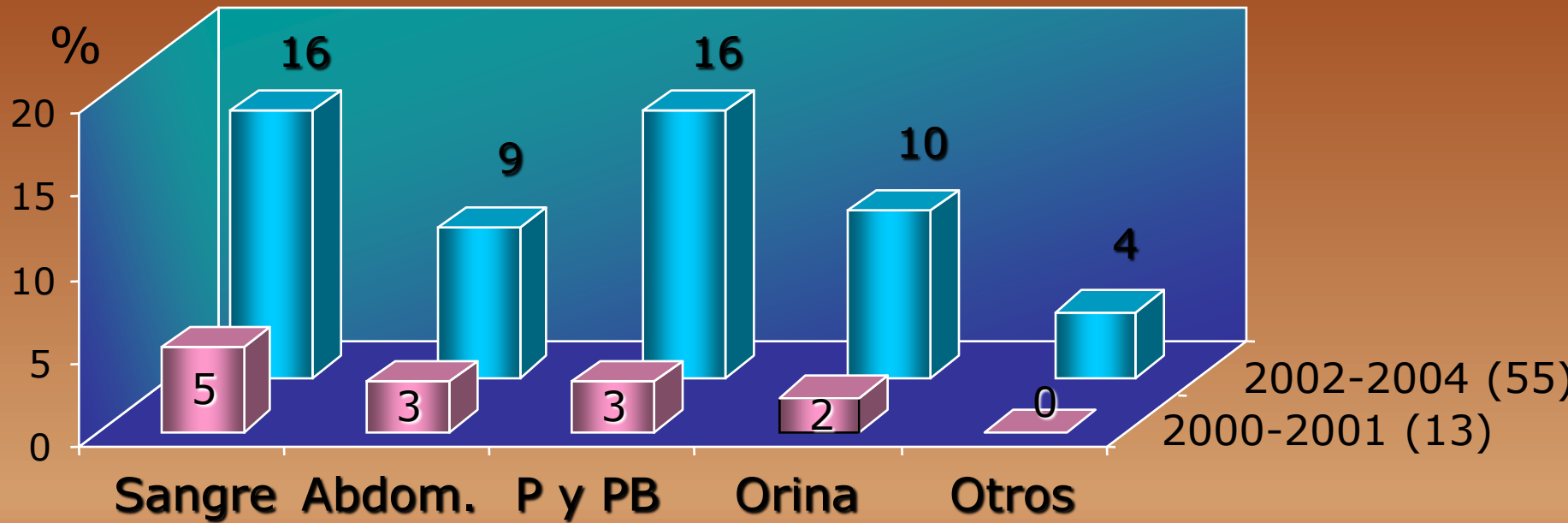
E. faecium (fenotipo Van A)

E. faecalis (2002-04/ 10

cepas)



EVR Localizaciones Extraintestinales



E. faecium Van A

SIR/SADEBAC

Recomendaciones del CDC para controlar la diseminación de EVR

- 📄 **Uso prudente de vancomicina**
- 📄 **Educación del personal del hospital** {
 - Lavado de manos
 - Cuidado H. quirúrgico
- 📄 **Uso efectivo del Laboratorio de Microbiología**
- 📄 **Aislamiento de contacto** {
 - Instrumental médico individual
 - Uso guantes, camisolín
 - Lavado de manos
- 📄 **No realizar tratamiento ATB a los portadores de EVR**

```
graph TD; A([Prevenir Diseminación de EVR]) <--> B([Optimizar las medidas de control de infección]); A <--> C([Establecer Pautas para el Uso racional de ATM]); D([Investigación Adecuada de la colonización intestinal]) --> A;
```

**Prevenir
Diseminación
de EVR**

**Optimizar las
medidas de
control de
infección**

**Establecer
Pautas para el
Uso racional
de ATM**

**Investigación
Adecuada de la
colonización
intestinal**

Gracias por su atención!!!