

# Resistencia en gram positivos

Centro de Investigaciones Microbiológicas del Cesar

Dirección: Calle 16C #19D – 14 Barrio Dangond (Valledupar- Cesar – Colombia)

Teléfono: 5800126 – 5806696 – 301288735

email: [cimcecorreo@gmail.com](mailto:cimcecorreo@gmail.com)

# Redefiniendo ESKAPE... como ESCAPE



Estas revisiones capturan patógenos adicionales

E  
S  
C  
A  
P  
E

*Enterococcus faecium*

*Staphylococcus aureus*

*Clostridium difficile*

*Acinetobacter baumannii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Enterobacteriaceae*



Reconoce la virulencia  
creciente de *C. difficile*

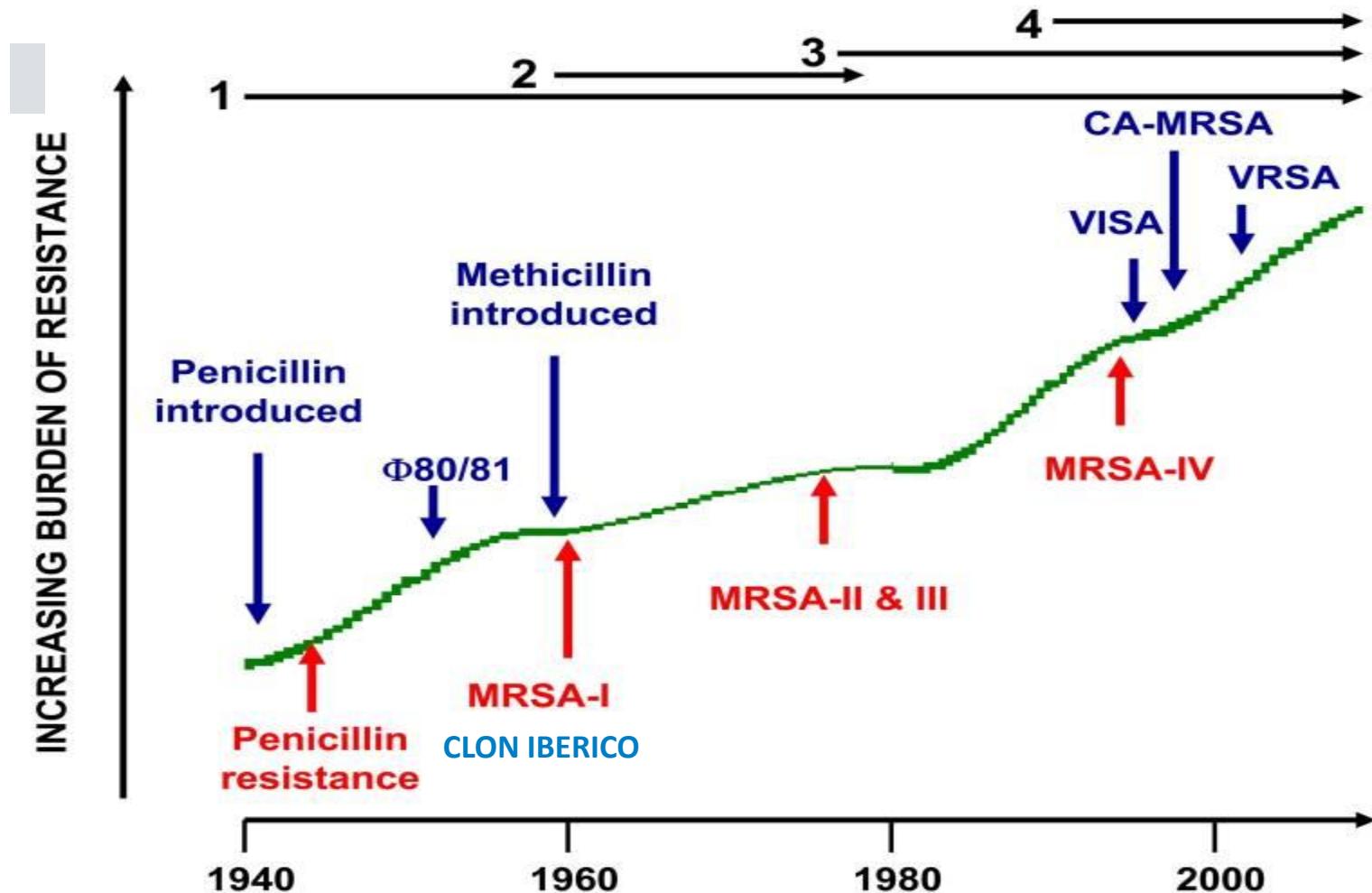


Captura *K. pneumoniae*,  
*Enterobacter spp.*, y otras  
especies resistentes  
incluyendo *E. coli* y  
*Proteus spp.*

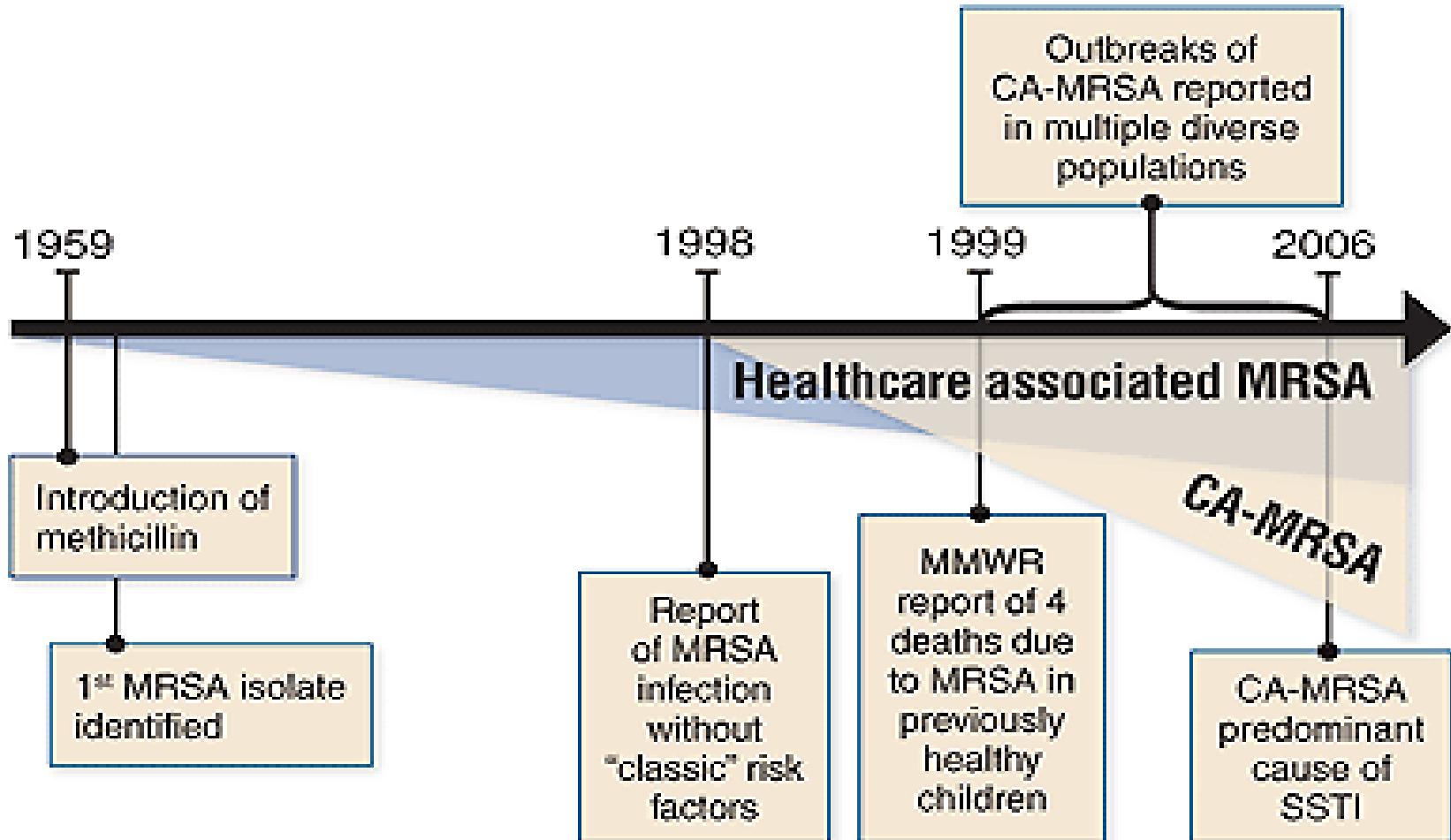
# *S. aureus*

- ▶ Causa mas común de NN e ISO.
- ▶ Segunda causa de Bacteriemia después de SCN.
- ▶ Infección de piel y tejidos blandos, infección respiratoria y endocarditis infecciosa (UDI).
- ▶ Intoxicación alimentaria

# LA EVOLUCIÓN DEL PROBLEMA



# LA EVOLUCIÓN DEL PROBLEMA



## **Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia**

**To the Editor:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an established nosocomial pathogen worldwide but more recently has emerged as a highly virulent organism

bactam (12 g per day) was started, and surgical evaluation was requested. The patient underwent surgical debridement of the left thigh, left hemiabdomen, and hemithorax, which confirmed the diagnosis of necrotizing fascitis. Intravenous vancomycin (1 g every 12 h) was added to the regimen, and the patient was transferred to the intensive care unit. After several surgical debridements, the patient underwent placement of cutaneous-muscle grafts. He was discharged from the hospital without

## PRESENTACIÓN DE CASO

### **Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia**

Carlos Hernando Gómez<sup>1</sup>, Ana María Perilla<sup>1</sup>, Camilo González<sup>1</sup>,  
Sandra Liliana Valderrama<sup>1</sup>, Natasha Vanegas<sup>2</sup>, Bibiana Chavarro<sup>2</sup>, Luis Carlos Triana<sup>1</sup>,  
José Roberto Támara<sup>1</sup>, Carlos Arturo Álvarez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Instituto de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

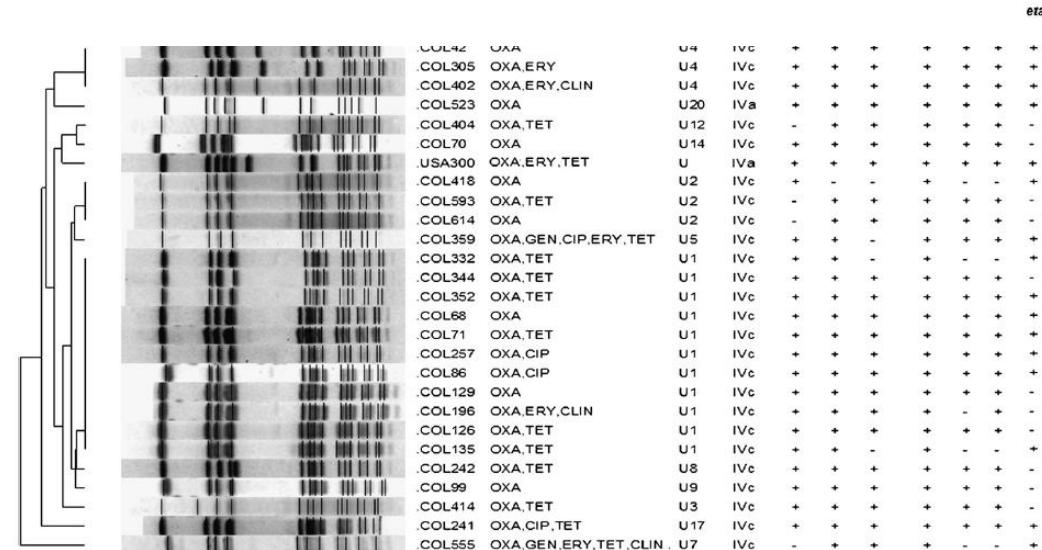
En los últimos años se ha informado la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina como causa de infecciones extrahospitalarias graves. En Colombia, en el 2006, se publicó el primer reporte de *S. aureus* como causa de infección de piel y tejidos blandos; en esta ocasión, presentamos el primer reporte de neumonía necrosante con etiología por *S. aureus*, en dos pacientes adultos que se caracterizaron por presentar progresión clínica rápida, estancia

# Nosocomial infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombia

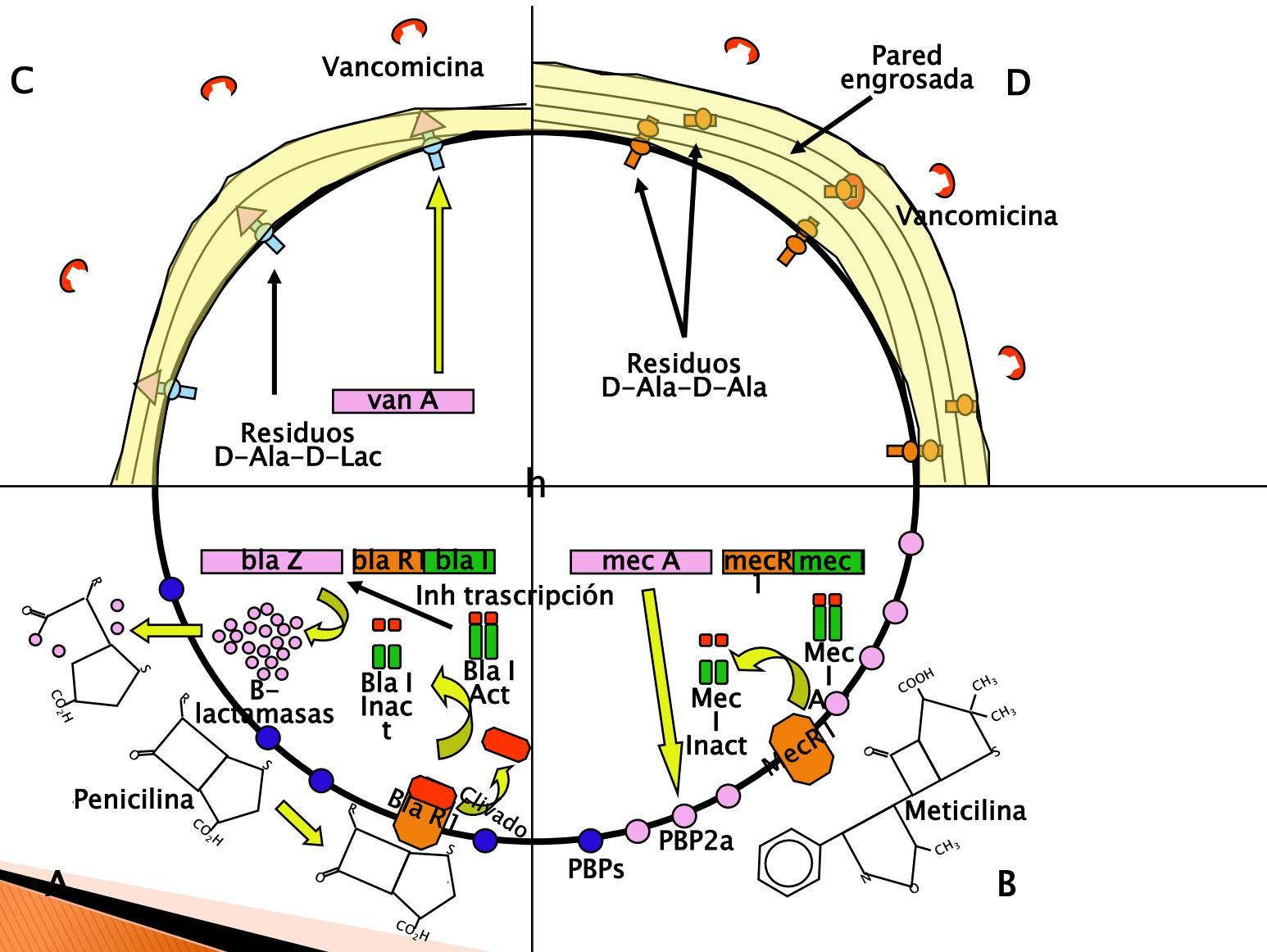
10,6% SAMR-CA. Clon USA-300

Carlos Arturo Alvarez, MD, MSc, DTM&H,<sup>a</sup> Nancy Yomayusa, MD,<sup>b</sup> Aura Lucia Leal, MD, MSc,<sup>c</sup> Jaime Moreno, MSc,<sup>d</sup> Sebastian Mendez-Alvarez, PhD,<sup>e,f</sup> Milciades Ibañez, MSc,<sup>g,h</sup> and Natasha Vanegas, PhD<sup>i</sup>

Bogotá, Columbia, and Tenerife, Spain



# Mecanismo de resistencia en *S. aureus*



# Resistencia a penicilina

- ▶ 1941 introducción de la penicilina.
- ▶ 1942: Cepas resistentes
- ▶ 1960: 80% de cepas hospitalarias y adquiridas en comunidad sensibles a penicilina
- ▶ Actualmente
  - < 10% de adquiridas en comunidad sensibles a penicilina
  - Muy pocas cepas hospitalarias

# Resistencia a meticilina

- ▶ Introducción en 1959, Cepas resistentes 1961
  - Mediada cromosómicamente
  - SAMR adquirido en comunidad
- ▶ SCCmec (casete cromosómico estafilocóccico)
  - Elemento genómico móvil:
    - Gen *mecA*: meticilino resistencia
    - Complejo *ccr*: Integración y excisión del cassette al cromosoma bacteriano
  - Nosocomial I,II,III
    - Ag, Clindamicina, Eritromicina, Rifampicina (resistencia monot), Tetraciclina, TMP-SMX (bacteriostaticos)
  - Comunidad IV y V

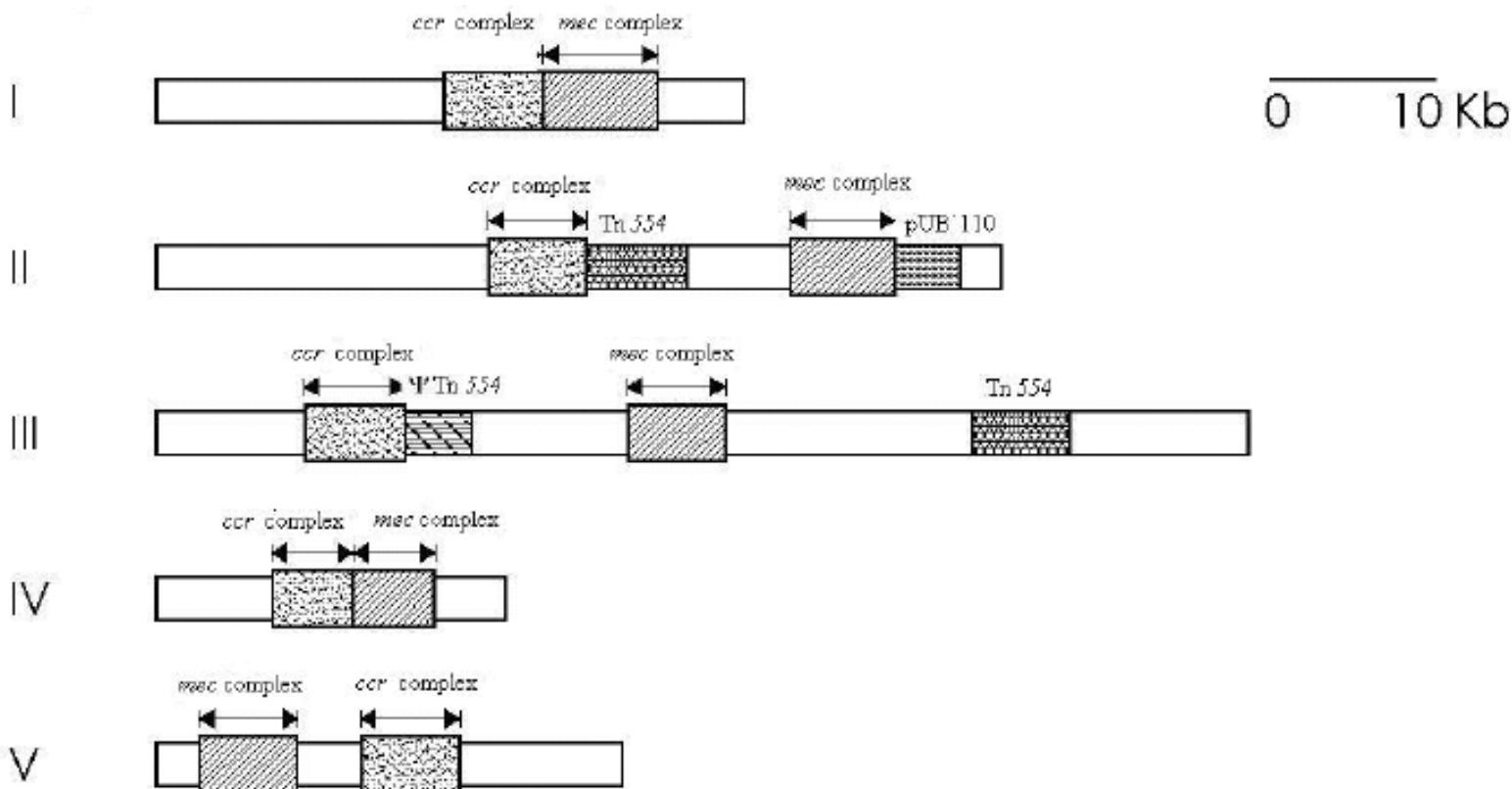


Fig. 1. Schematic presentation of the different types of the staphylococcal cassette chromosome (SCCmec). *Mec* region: encodes resistance to oxacillin; *ccr* region: site of excision of the cassette. pUB110: encodes aminoglycoside resistance; Tn554: transposon encoding resistance to erythromycin and streptomycin; ΨTn554: encodes resistance to cadmium.

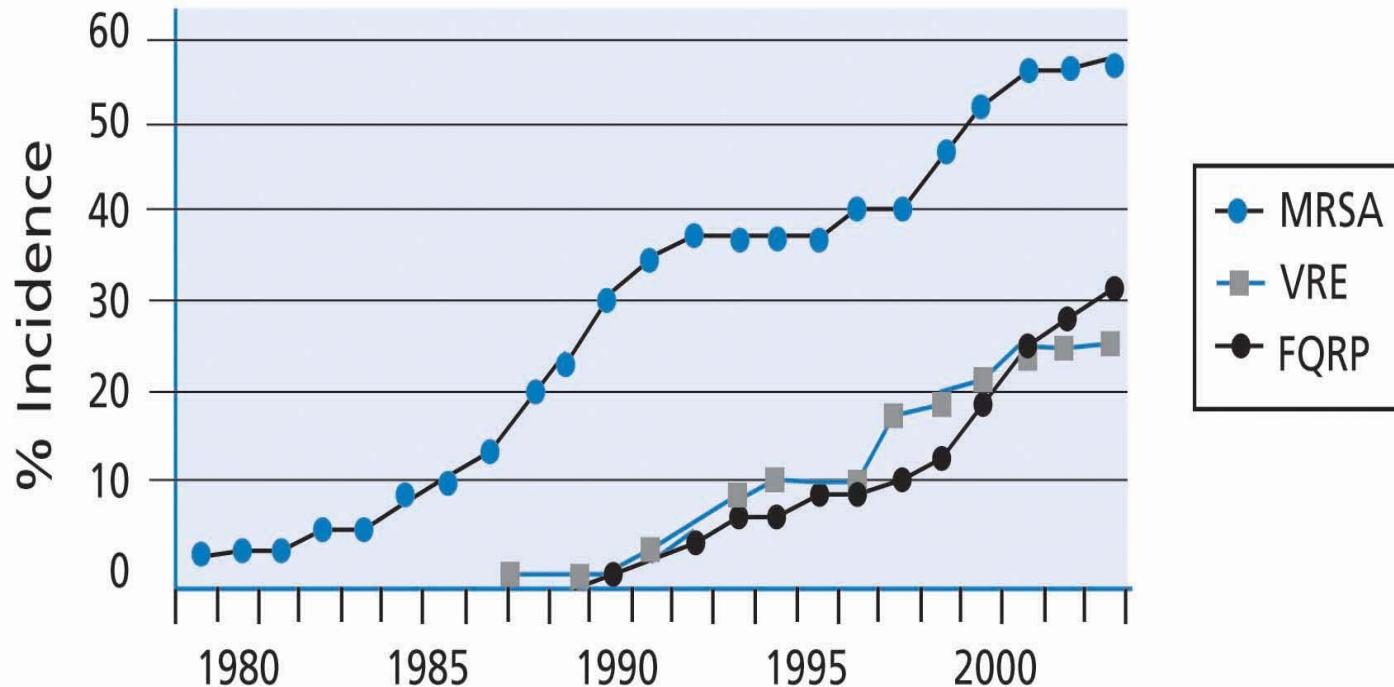
# SAMR de comunidad Vs Nosocomial

	SAMR	
	Comunitario	Hospitalario
<b>SCCmec</b>	IV o V	I, II o III
<b>Susceptibilidad AB</b>	S	
<b>TMP-SMX</b>	S	R
<b>Clindamicina</b>	S	R
<b>Quinolonas</b>	S	R
<b>Cloranfenicol</b>		R
<b>Toxina PLV</b>	Presente	Ausente
<b>Determinantes de virulencia</b>	PSM (modulinas solubles en fenol) > capacidad de generar biofilm	Ausentes
<b>Linage</b>	USA 300 USA 400	USA 100 USA 200

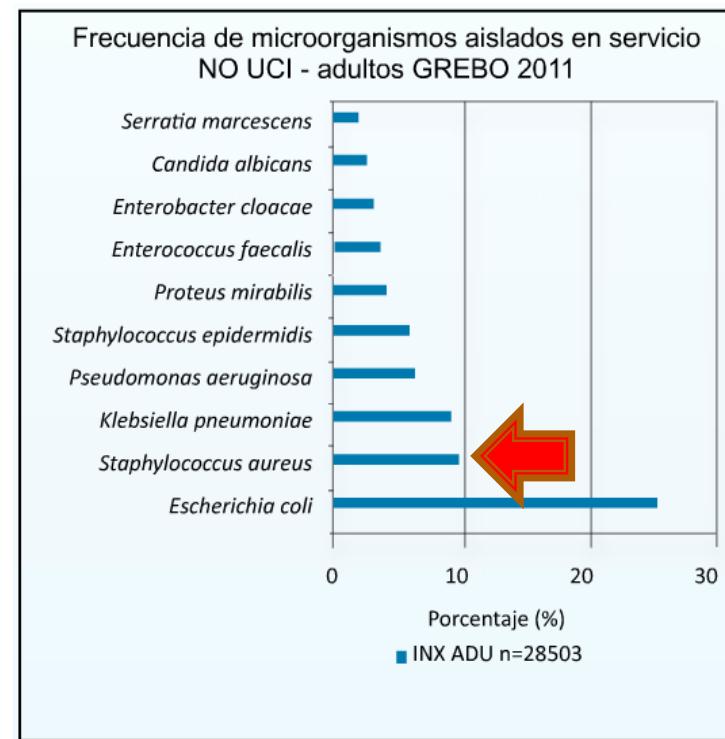
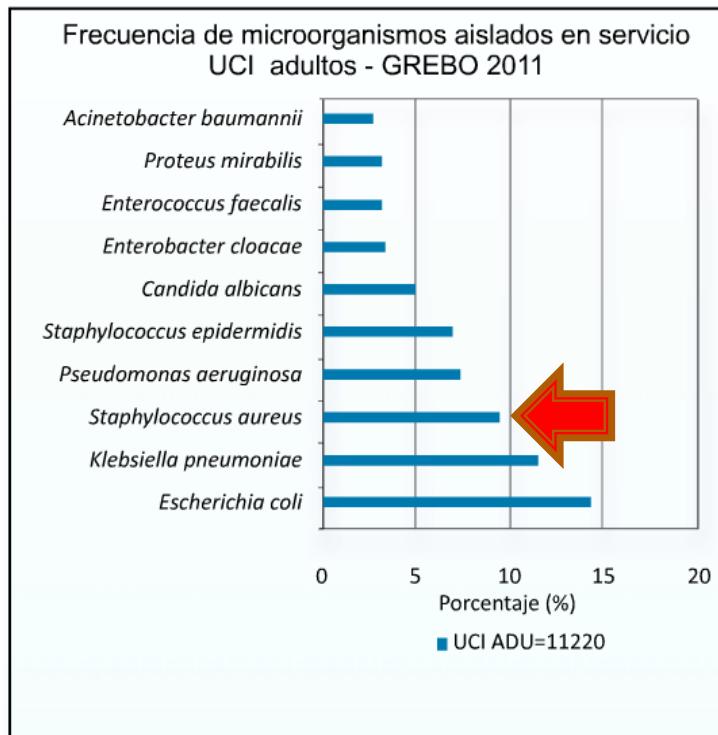
# VISA y VRSA

- ▶ 1997 primer caso VISA
- ▶ 2002 primer caso de VRSA
  - 2006
    - Susceptible < 2 mg/L
    - Intermedio 4–8 mg/L
    - Resistente > 16 mg/L

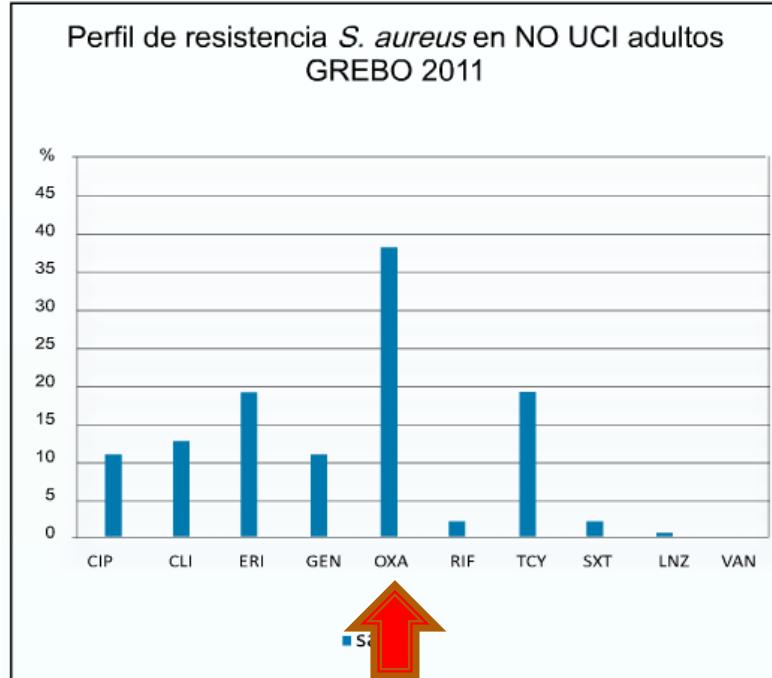
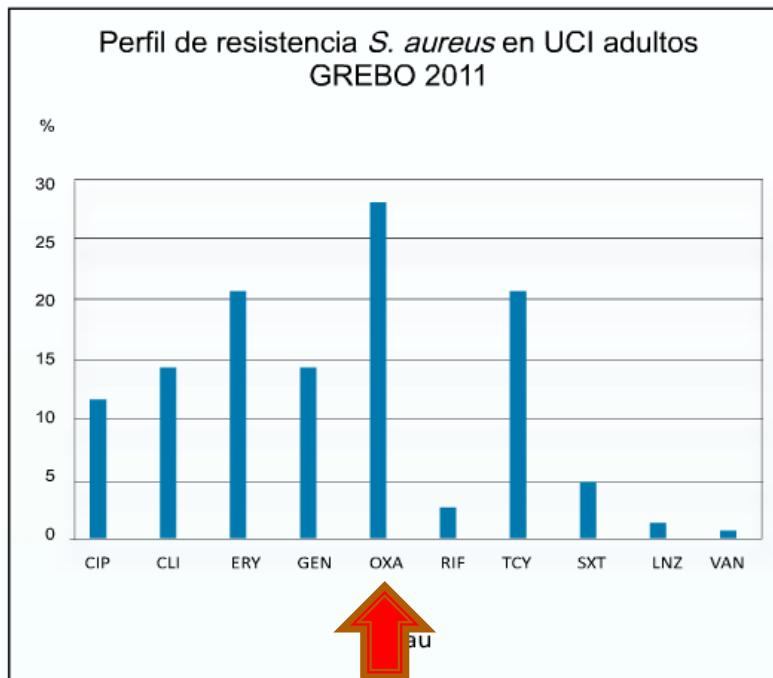
# ¿Qué ha pasado en el siglo XXI?



# Frecuencia de aislamientos 2011



# Perfil de Resistencia de *S. aureus* 2011 UCI y No UCI



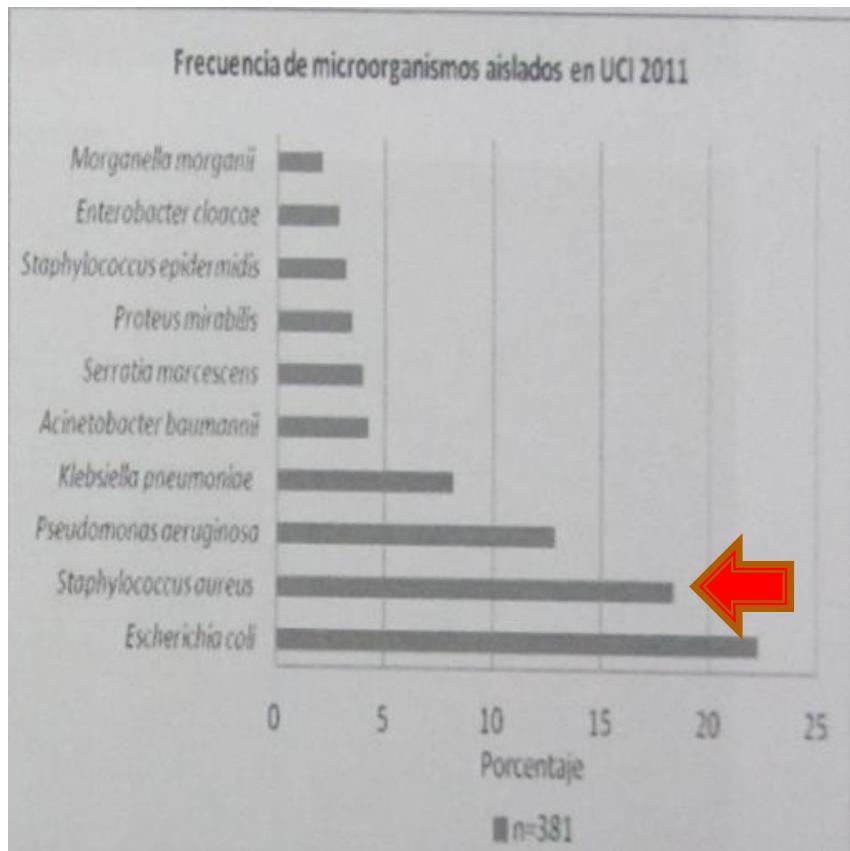
Microorg.	CIP	CLI	ERY	GEN	OXA	RIF	TCY	SXT	LNZ	VAN
sau	n	930	1046	1047	998	1048	946	945	1047	1040



Microorg.	CIP	CLI	ERY	GEN	OXA	RIF	TCY	SXT	LNZ	VAN	
sau	n	2572	2773	2759	2766	2781	2689	2679	2767	2773	2772



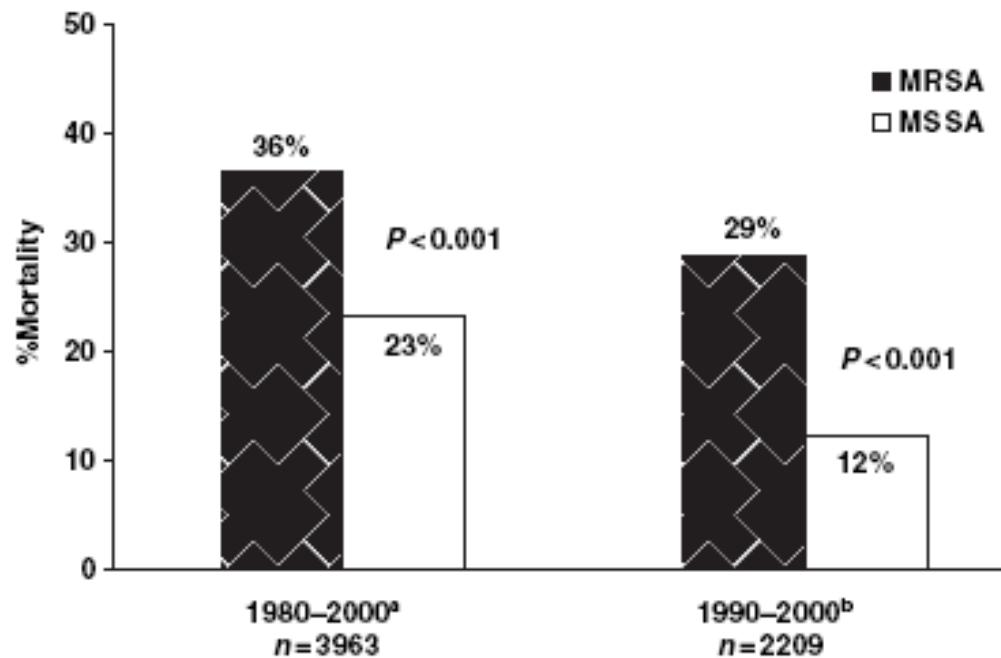
# Frecuencia de Aislamientos en el HRPL 2011



# Perfil de Resistencia *S. aureus* HRPL 2011

Antibióticos	<i>S. aureus</i>				<i>S. aureus</i>			
	SERVICIO UCI 2011		SERVICIO NO UCI 2011		SERVICIO UCI 2011		SERVICIO NO UCI 2011	
	n	%R	%I	%S	n	%R	%I	%S
OXA	23	60,9	0	39,1	70	52,9	0	47,1
GEN	23	17,4	0	82,6	70	5,7	1,4	92,9
RIF	23	4,3	8,7	87	70	2,9	1,4	95,7
CIP	23	13	0	87	68	2,9	4,4	92,6
SXT	23	17,4	0	82,6	70	2,9	0	97,1
CLI	23	39,1	4,3	56,5	70	30	0	70
LIN	23	0	0	100	70	1,4	0	98,6
VAN	23	0	0	100	70	0	0	100
TCY	23	26,1	4,3	69,6	70	27,1	2,9	70
ERY	23	43,5	13	43,5	70	34,3	14,3	51,4

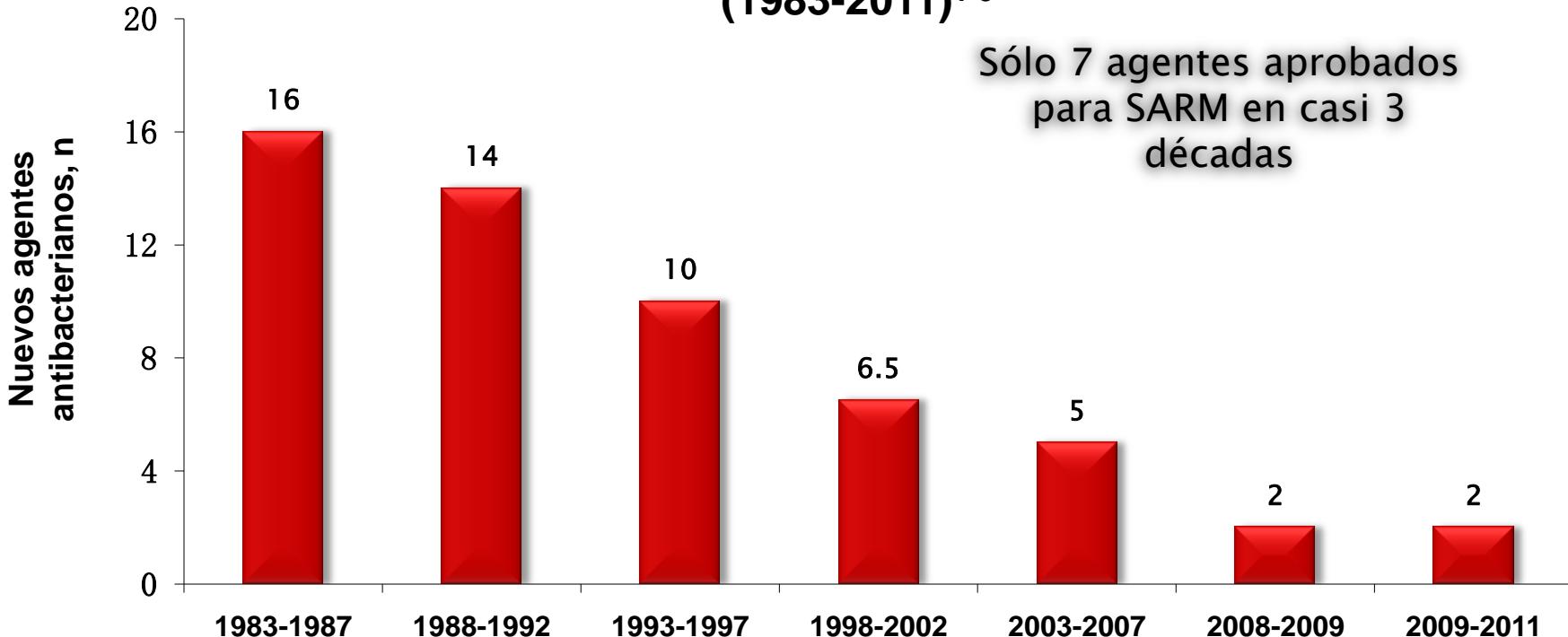
# Mortalidad asociada a Infecciones por *S. aureus*



CID 2003; 36: 53–59  
Med J Aust 2001; 175: 264–267

# Nuevos agentes antibacterianos aprobados entre 1983 y 2011

## Disminución de aprobaciones de antibacterianos (1983-2011)<sup>1-5</sup>



Sólo 7 agentes aprobados para SARM en casi 3 décadas

SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

1. Adaptado de: Spellberg B et al. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):155-164.
2. Doribax [nota de prensa]. October 17, 2007. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109010.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109010.htm). Accessed January 6, 2012.
3. Vibativ [nota de prensa]. September 11, 2009. [www.astellas.com/en/corporate/news/pdf/090914\\_eg.pdf](http://www.astellas.com/en/corporate/news/pdf/090914_eg.pdf). Accessed January 6, 2012.
4. Teflaro [nota de prensa]. October 29, 2010. [www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm231594.htm](http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm231594.htm). Accessed January 6, 2012.
5. Difidid [nota de prensa]. May 27, 2011. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm257024.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm257024.htm). Accessed January 6, 2012.

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children



*Clin Infect Dis* 2011;1-38

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

*Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45

## **Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective**

*Intensive Care Med* (2009) 35:9-29

Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community

*J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 976-994

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections

*Clin Infect Dis* 2005; 41:1373-406

# Selección del Antibiótico

## ► Tratamiento empírico

- La selección de la terapia antes del diagnóstico depende de los factores for SAMR and otros predictores de infección :
  - Uso previo de antibióticos y admisión al hospital
  - Tasa de colonización por SAMR
  - Incidencia local de resistencia en el hospital y la comunidad
  - Síntomas
  - Tipo de servicio , tipo de cirugía/ trauma, status del paciente y comorbilidades.

## ► Tratamiento específico

- Antibiograma
- Severidad de la infección
- Sitio u órgano comprometido
- Comorbilidades

# Opciones terapéuticas frente a SAMR



## ► Antiguas

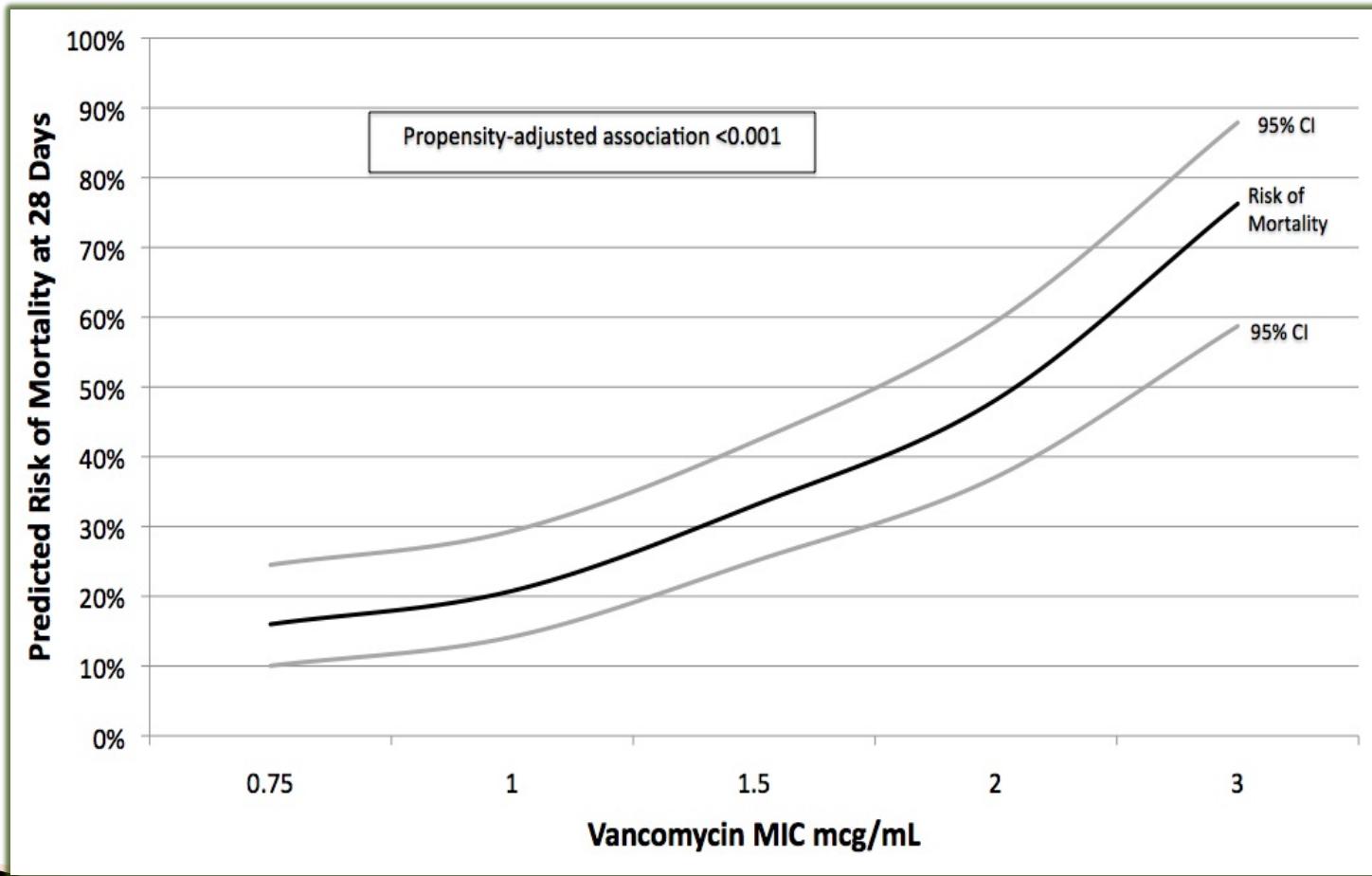
- TMP-SMX
- Clindamicina
- Doxiciclina
- Rifampicina
- Quinolonas
- Vancomicina

## ► Nuevas

- Linezolid
- Daptomicina
- Tigeciclina
- Quinupristin-Dalfupristin
- Telavancina
- Ceftaroline

# VANCOMICINA

Relación entre el MIC de Vancomicina y mortalidad





### **Relationship of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration to Mortality in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospital-Acquired, Ventilator-Associated, or Health-care-Associated Pneumonia**

*Nadia Z. Haque, PharmD; Lizbeth Cahuayme Zuniga, MD; Paula Peyrani, MD;  
Katherine Reyes, MD; Lois Lamerato, PhD; Carol L. Moore, PharmD; Shruti Patel, MD;  
Marty Allen, MD; Edward Peterson, PhD; Timothy Wiemken, MPH; Ennie Cano, PharmD;  
Julie E. Mangino, MD; Daniel H. Kett, MD; Julio A. Ramirez, MD; Marcus J. Zervos, MD;  
and the Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy  
of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators*

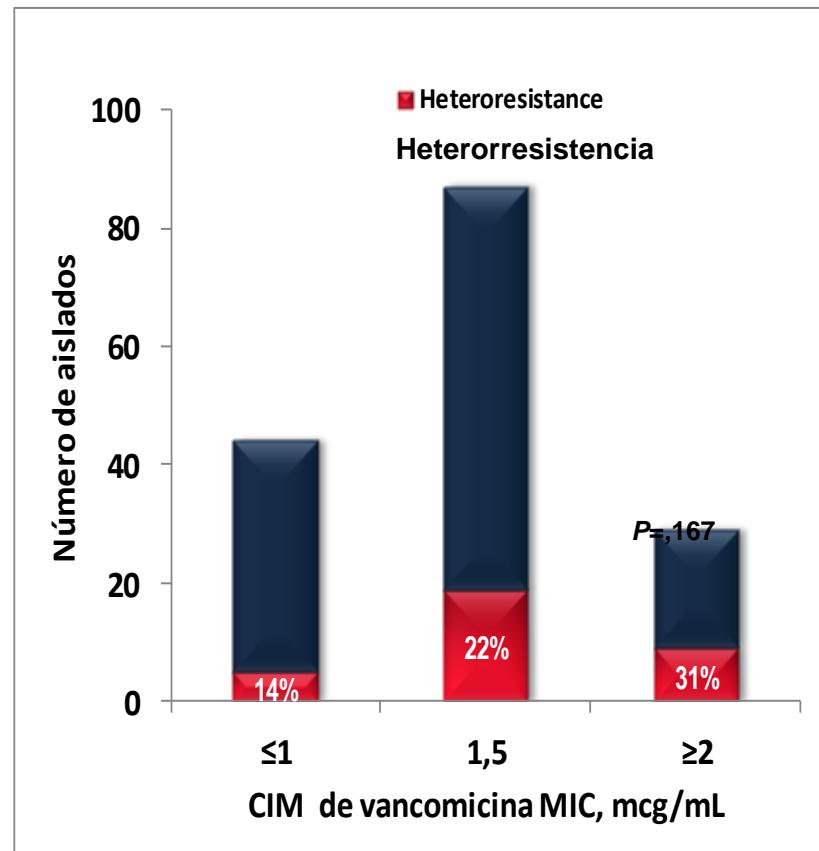
**CHEST 2010; 138(6):1356–1362**

MIC Vancomicina

Desenlace

# MIC de vancomicina y mortalidad en Neumonía por SARM

- ▶ Estudio prospectivo de pacientes de UCI con SARM HAP, VAP, o NAAS (N=158)
- ▶ Mediana de nivel mínimo de vancomicina 14  $\mu\text{g}/\text{mL}$
- ▶ 32,3% mortalidad a los 28 días por todas las causas
- ▶ Riesgos de mortalidad
  - Edad
  - Puntaje alto apache-ii
  - Enfermedad cardiaca o vascular
  - Diabetes
  - Residencia en hogares de asistencia
  - Terapia domiciliaria iv previa
- ▶ Mayoría de aislados (72,8%) tuvieron CIM  $\geq 1,5 \mu\text{g}/\text{mL}$
- ▶ 3 veces más probabilidad de muerte con el aumento en CIM de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (OR 2,97)



*Chest. 2010;138(6):1356-1362.*

# MIC de Vancomicina y mortalidad en bacteremia por SARM

## Vancomicina MIC y mortalidad<sup>1</sup>

- Estudio prospectivo de sujetos con bacteremia por SARM
- Mortalidad significativamente aumentada con MICs altas de vancomicina ( $>1 \mu\text{g/mL}$ )
- Aumento  $>6$  veces en la probabilidad de muerte a medida que la CIM de vancomicina aumentó de 1 a 2  $\mu\text{g/mL}$
- Necesidad de aumentar la dosificación de vancomicina debido al riesgo de mortalidad

## Recomendaciones de la IDSA<sup>2</sup>

- Nivel mínimo de vancomicina def 15 a 20 mg/L cuando CIM  $<1 \mu\text{g/mL}$
- Se debe considerar en terapia alterna con CIMs mayores

Factores independientemente asociados con la mortalidad en pacientes con bacteremia por SARM<sup>1</sup>

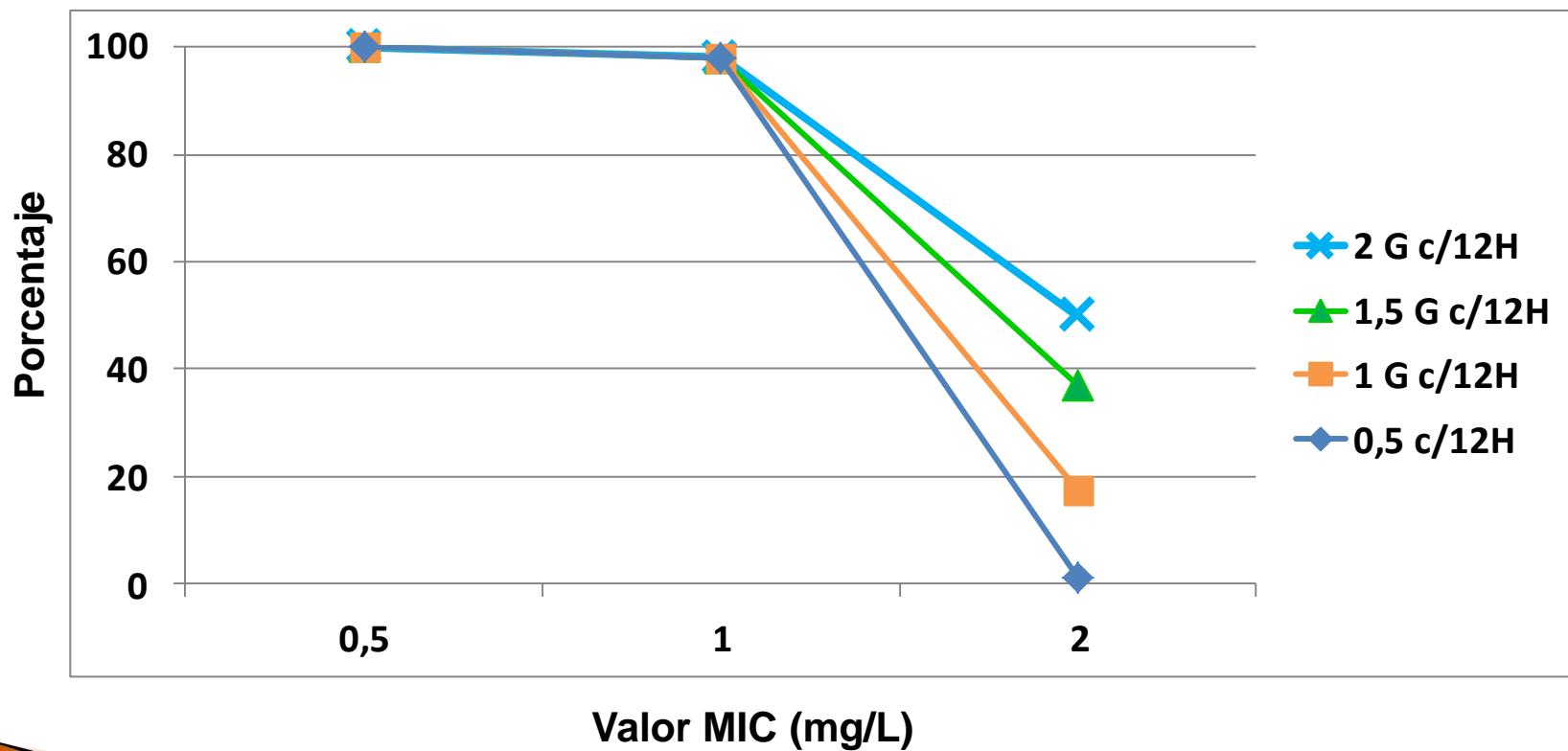
Factor	OR (IC 95%)	Valor P
Edad, por año	1,02 (1,00-1,04)	,013
Admón. de corticosteroides	1,85 (1,04-3,29)	,034
Pronóstico de la enfermedad de base		
No fatal	1	
Rápidamente fatal	1,81 (1,06-3,10)	,029
Finalmente fatal	10,2 (2,85-36,8)	<,001
Fuente de la bacteremia		
Bajo riesgo	1	
Riesgo intermedio	2,18 (1,17-4,04)	,014
Alto riesgo	3,60 (1,89-6,88)	<,001
Grupo de tratamiento		
Vancomicina CIM 1	1	
Vancomicina CIM 1,5	2,86 (0,87-9,35)	,08
Vancomicina CIM 2	6,39 (1,68-24,3)	<,001
NA*	3,62 (1,20-10,9)	<,001
Choque	7,38 (4,11-13,3)	<,001

1. Soriano et al. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):193-200.

2. Rybak MJ et al. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):325-327. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1465.

# Esquema de dosificación de vancomicina y meta de relación AUC/CIM

Probabilidad de alcanzar la relación AUC/CIM >400 para esquemas de vancomicina de intensidad variable con valores  $C_{min}$  entre 15 y 20 mg/L



# Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

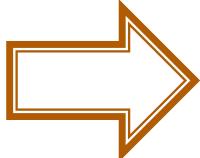


Parámetro	Recomendaciones
Concentraciones mínimas óptimas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mínima debería ser <math>&gt;10</math> mg/L para evitar desarrollo de resistencia</li> <li>Para patógenos con CIM de 1 mg/L, mínima debería ser <math>&gt;15</math> mg/L para alcanzar AUC:CIM de 400</li> </ul>
Concentraciones mínimas óptimas: infecciones complicadas (S. aureus NAH, etc)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomiendan concentraciones mínimas de 15-20 mg/L para mejorar la penetración, aumentar la probabilidad de alcanzar el blanco y mejorar los desenlaces clínicos</li> </ul>
Esquema de dosificación para alcanzar mínima óptima	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomiendan dosis diarias de 15-20 mg/kg (empleando peso corporal actual) c/8-12 h para la mayoría de pacientes con función renal normal y cuando la CIM del organismo es <math>&lt;1</math> mg/L</li> <li>La meta de AUC/MIC <math>&gt;400</math> no es posible con la dosificación convencional en pacientes con función renal normal cuando la CIM es <math>&gt;2,0</math> mg/L</li> </ul>
Control terapéutico del medicamento para nefrotoxicidad inducida por vancomicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un mínimo de 2 o 3 elevaciones consecutivas documentadas en las concentraciones de creatinina sérica (definidas como un aumento de 0,5 mg/dL o un aumento <math>\geq 50\%</math> sobre la línea de base, el que sea mayor) posterior a varios días de terapia con vancomicina</li> </ul>

# En resumen..

- Remover dispositivos
- Drenar colecciones
- Clasificar la infección severidad y localización
- MIC

**TMP-SMX  
Clindamicina  
Doxiciclina  
Rifampicina  
Quinolonas**



- Inf de piel y tej blandos no severa.
- Tratamiento de consolidación de OMC, Artritis septica
- Decolonizar

# En infecciones severas..

## ► Bacteriemia

- Daptomicina
- Vancomicina
- Linezolid

## ► Inf piel y tej blandos severa

- Vancomicina
- Daptomicina
- Linezolid

## ► Neumonía

- Linezolid
- Vancomicina

## ► Osteomielitis

- Vancomicina
- Daptomicina

## ► Infecciones de SNC

- Vancomicina
- Linezolid