

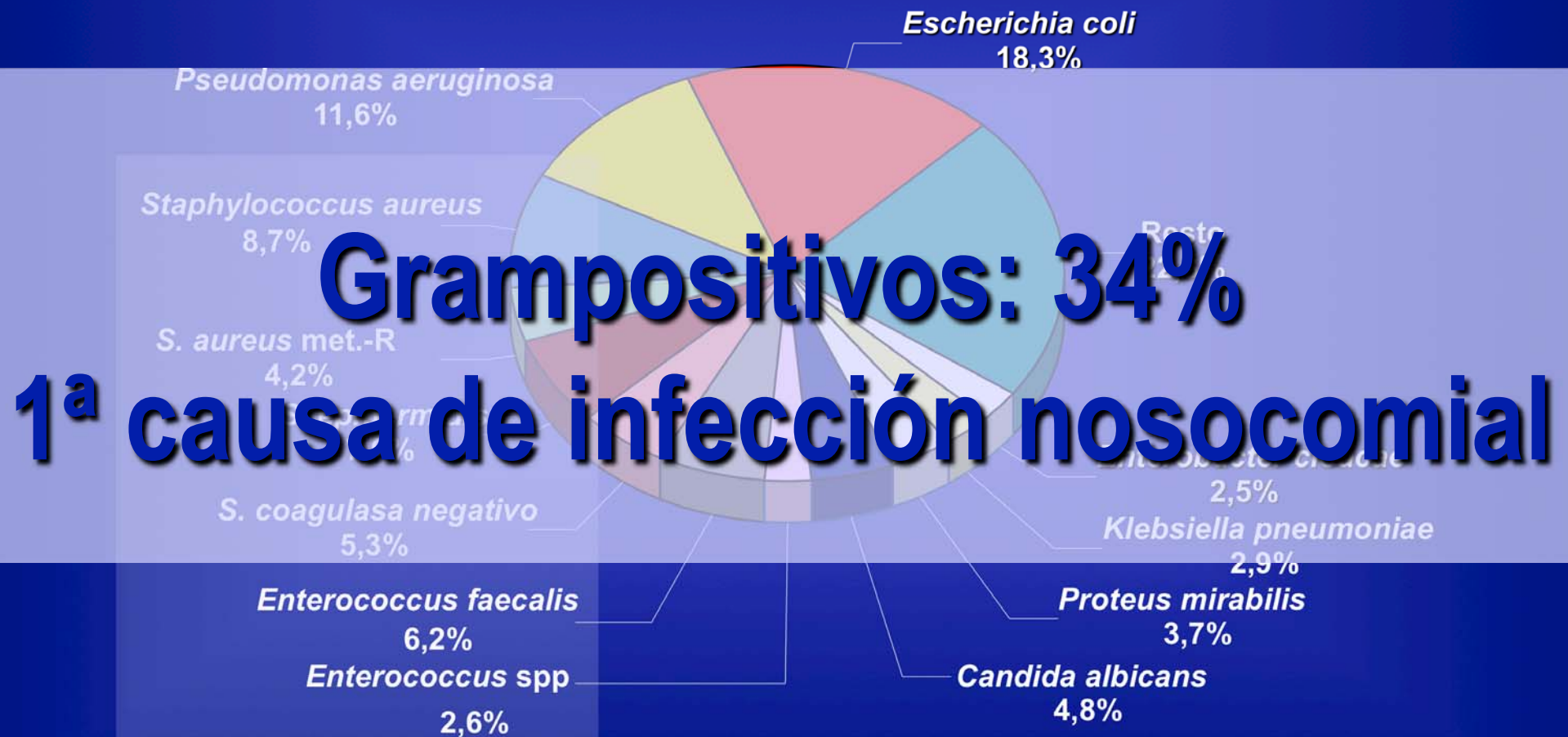
XXX Congreso Nacional SEMI
Valencia, 20 de noviembre 2009

Trascendencia clínica de las resistencias en grampositivos

J. Barberán
HCD “Gómez Ulla”
Universidad San Pablo-CEU
Madrid

Grampositivos - Aspectos microbiológicos

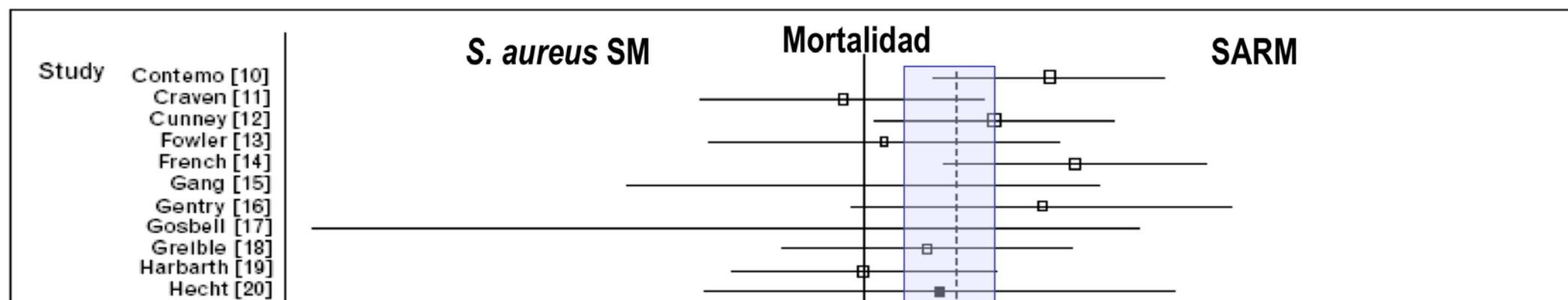
Patógenos más frecuentes en infección nosocomial
Proyecto EPINE (1990-2007)



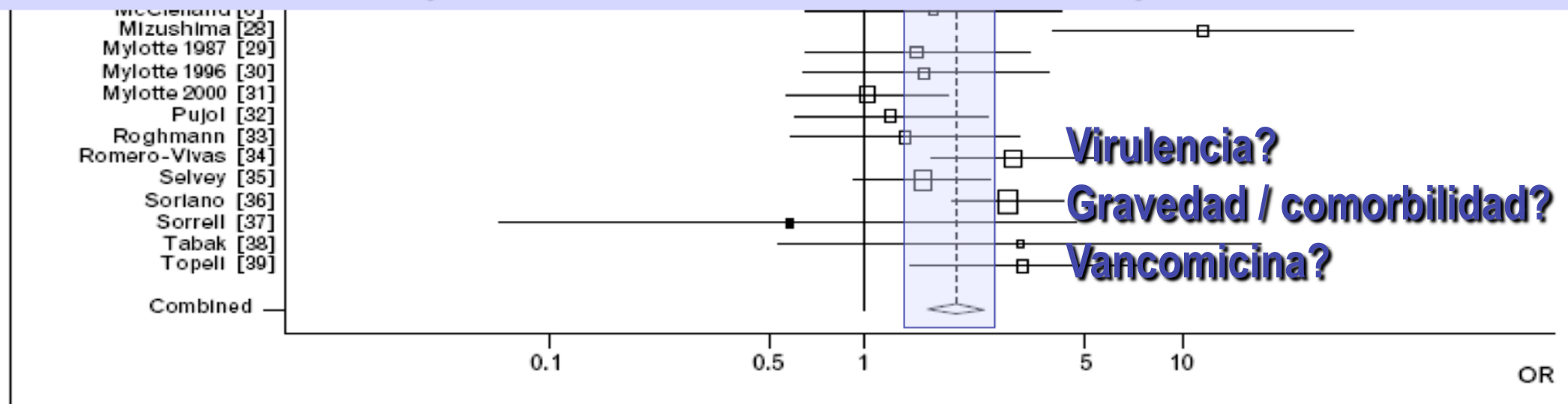
Cocos grampositivos – *Multirresistentes*

- *S. aureus* RM (SARM) 30-40%
- ECN RM 80%
- *Enterococcus* spp RV < 5-14%
- *S. pneumoniae* RP y RM 30-35%

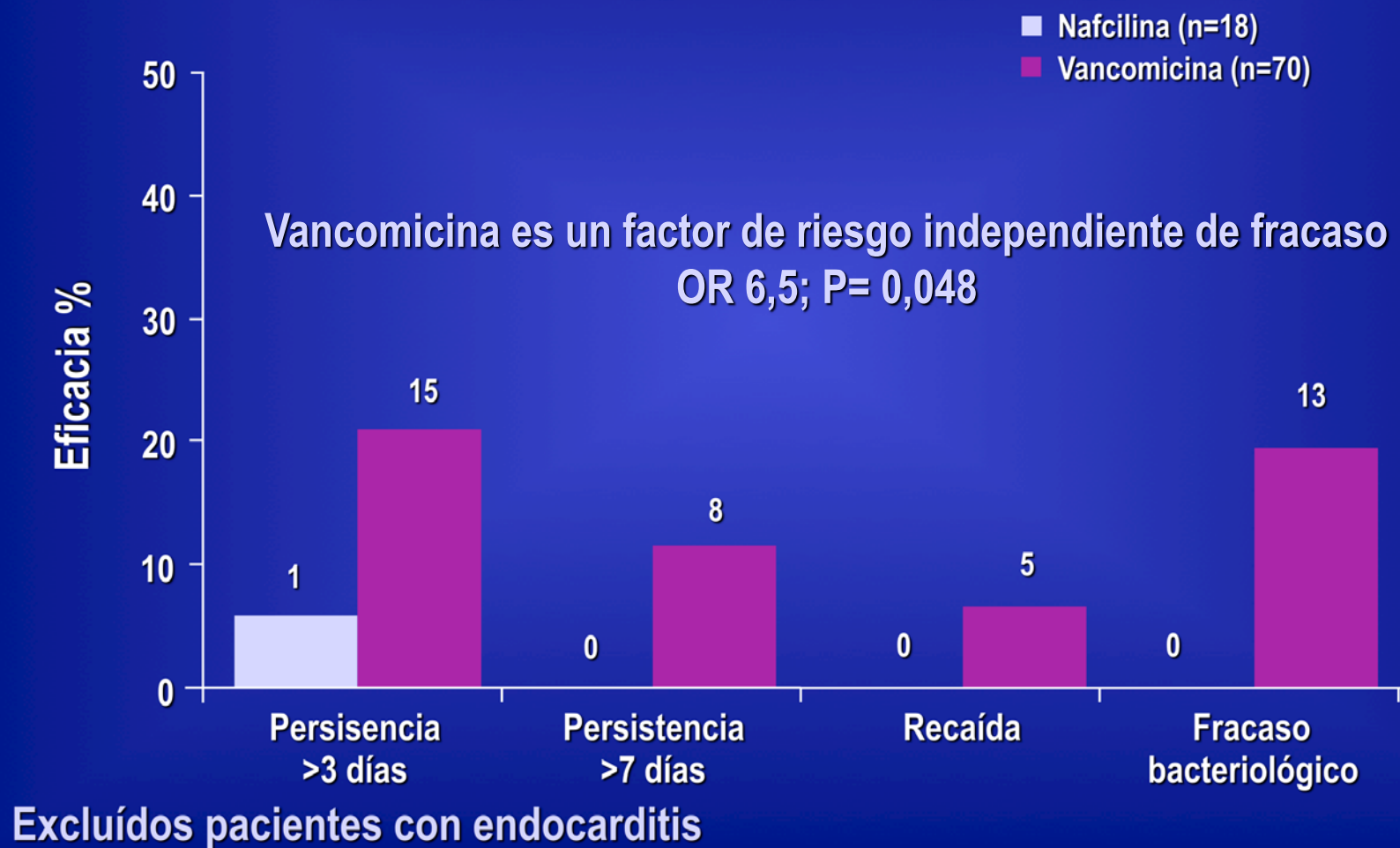
Bacteriemia por *S. aureus* RM – Mortalidad



**Resistencia a la meticilina factor de riesgo independiente de mortalidad
(36% en SARM vs. 24% en SASM)**

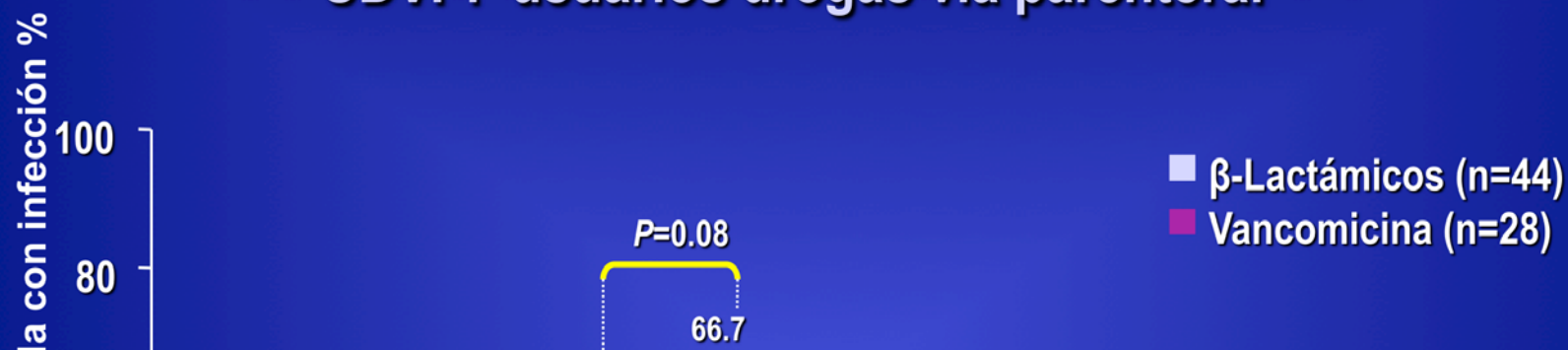


Bacteriemia SASM – Eficacia vanco vs. nafcilina

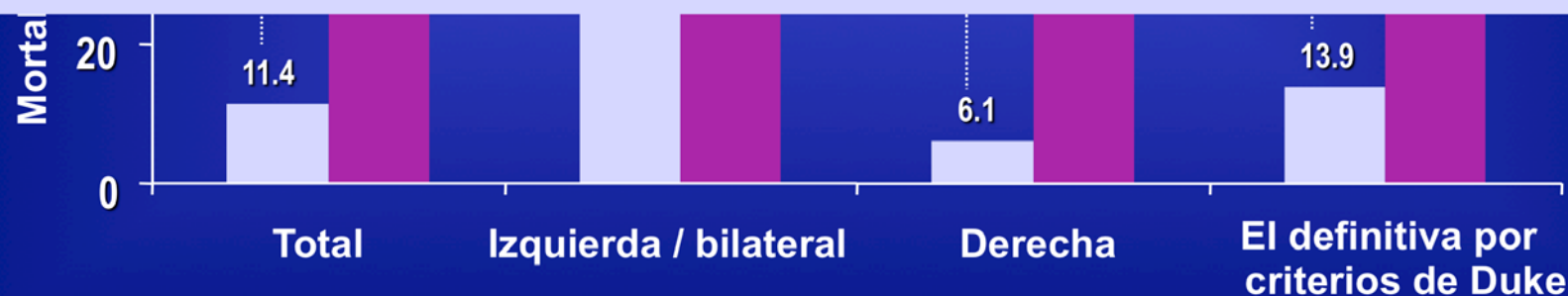


Endocarditis SASM – Mortalidad vanco vs. cloxa

UDVP: usuarios drogas vía parenteral



“La sensibilidad no es suficiente en la elección”
“Rapidez acción bactericida”



***S. aureus* – Resistencia a vancomicina**

VISA¹ 10%
Hetero-VISA² 90%

VRSA³

1997

2002

Tto previo vancomicina

Cases report

Pie diabético

Coinfección VRE

Engrosamiento pared

Transposición *van-A*

CMI 4-16 µg/ml

CMI ≥ 32 µg/ml

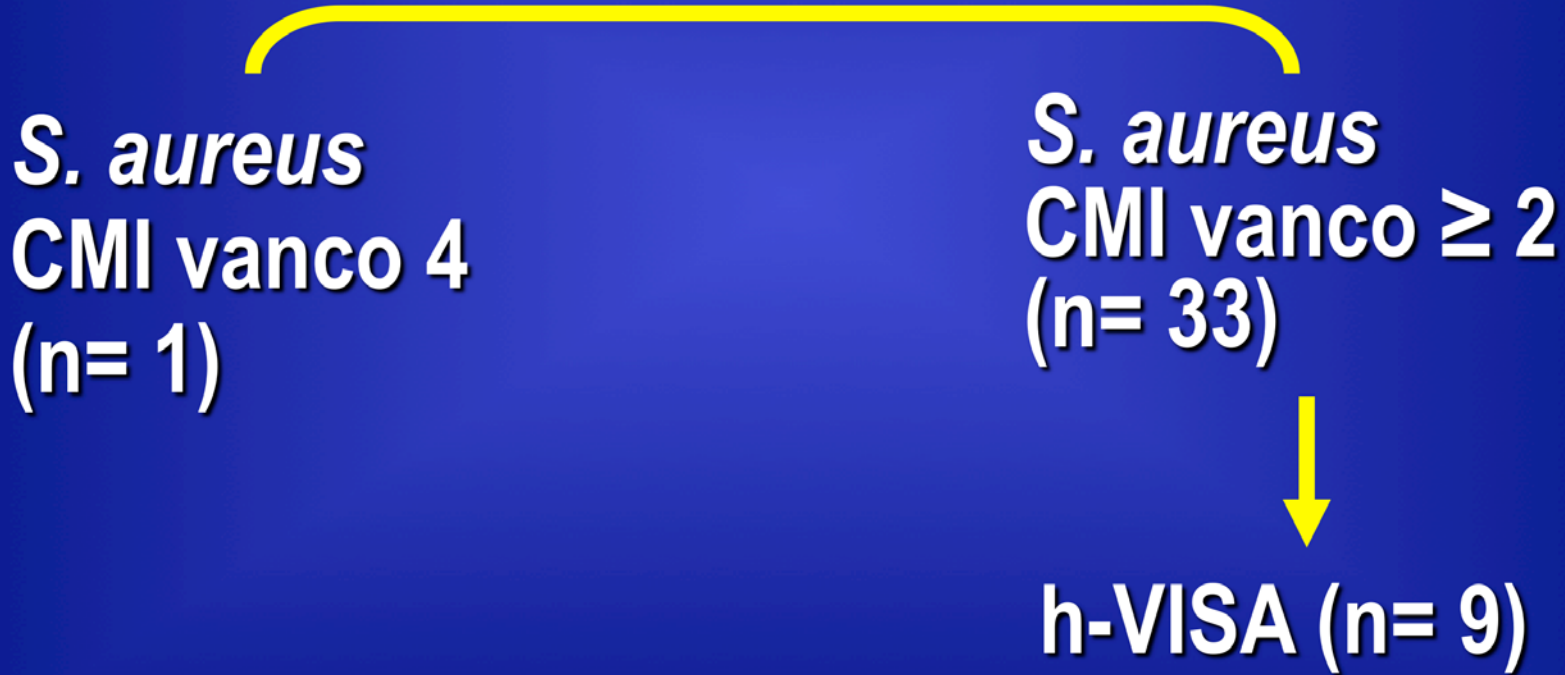
Hiramatsu K et al. J Antimicrob Chemother 1997; 40:135–6¹.

Liu C, Chambers HF. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3040–5².

Sievert DM et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:565–7³.

Bacteriemia *S. aureus* – Estudio VIRA

SARM (n= 34)



```
graph TD; A[SARM (n= 34)] --> B["S. aureus  
CMI vanco 4  
(n= 1)"]; A --> C["S. aureus  
CMI vanco ≥ 2  
(n= 33)"]; C --> D["h-VISA (n= 9)"]
```

S. aureus
CMI vanco 4
(n= 1)

S. aureus
CMI vanco ≥ 2
(n= 33)

h-VISA (n= 9)

h - VISA – Implicaciones en EI

Variable	Resultados	p
Edad:	73 a vs 60 a	0,037
Válvula nativa:	68% vs 37%	0,005
Persistencia bacteriemia:	68% vs 37%	0,029
Fracaso cardiaco:	47% vs 19%	0,033

h - VISA – Implicaciones en bacteriemia

Variable	Resultados	p
Duración fiebre:	35 d vs 2,9 d	<0,001
Estancia hospitalaria:	107 d vs 37 d	0,006
Persistencia bacteriemia:	39 d vs 6,4 d	0,002
Fracaso con vanco:	5/5 vs 1/48	<0,001

Grampositivos – *Tolerancia a vancomicina*

Capacidad de sobrevivir, pero no crecer en presencia de una dosis normalmente letal de un antibiótico bactericida.

CMB / CMI $\geq$ 16 - 32



- 20-40% *S. aureus*
- 100% de los VISA
- 75% de los h-VISA
- 15% de los SARM-SV
- 25% *S. epidermidis*
- 100% *Enterococcus spp*

Perry JD et al. J Antimicrob Chemother 1999;44:121-4.

Bourgeois I et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 740-3.

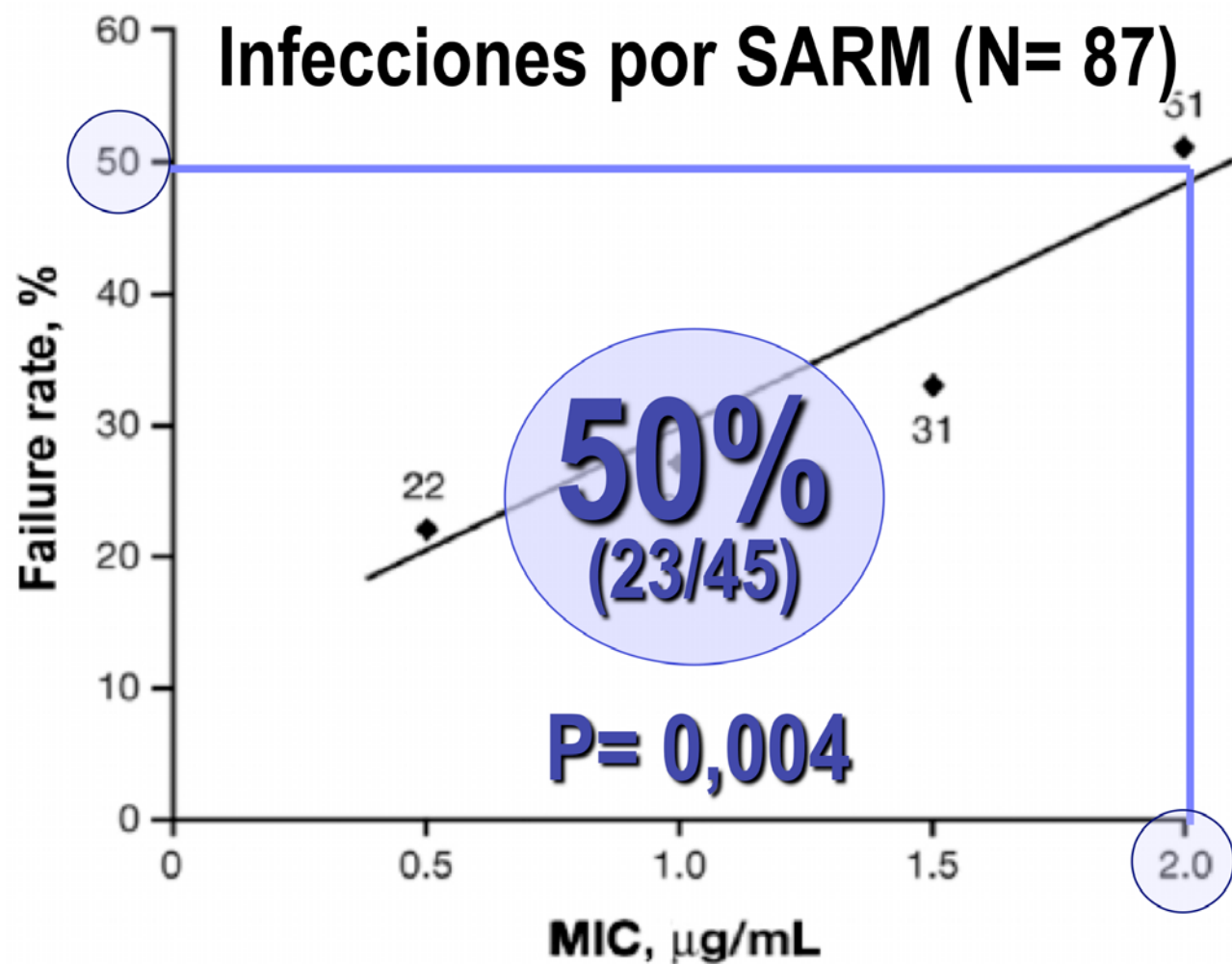
Sader HS et al. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2330-6.

Bacteriemia refractaria – *Tolerancia a vancomicina*

Characteristics of Vancomycin Refractory Gram-Positive Bacteremia in Patients with Cancer

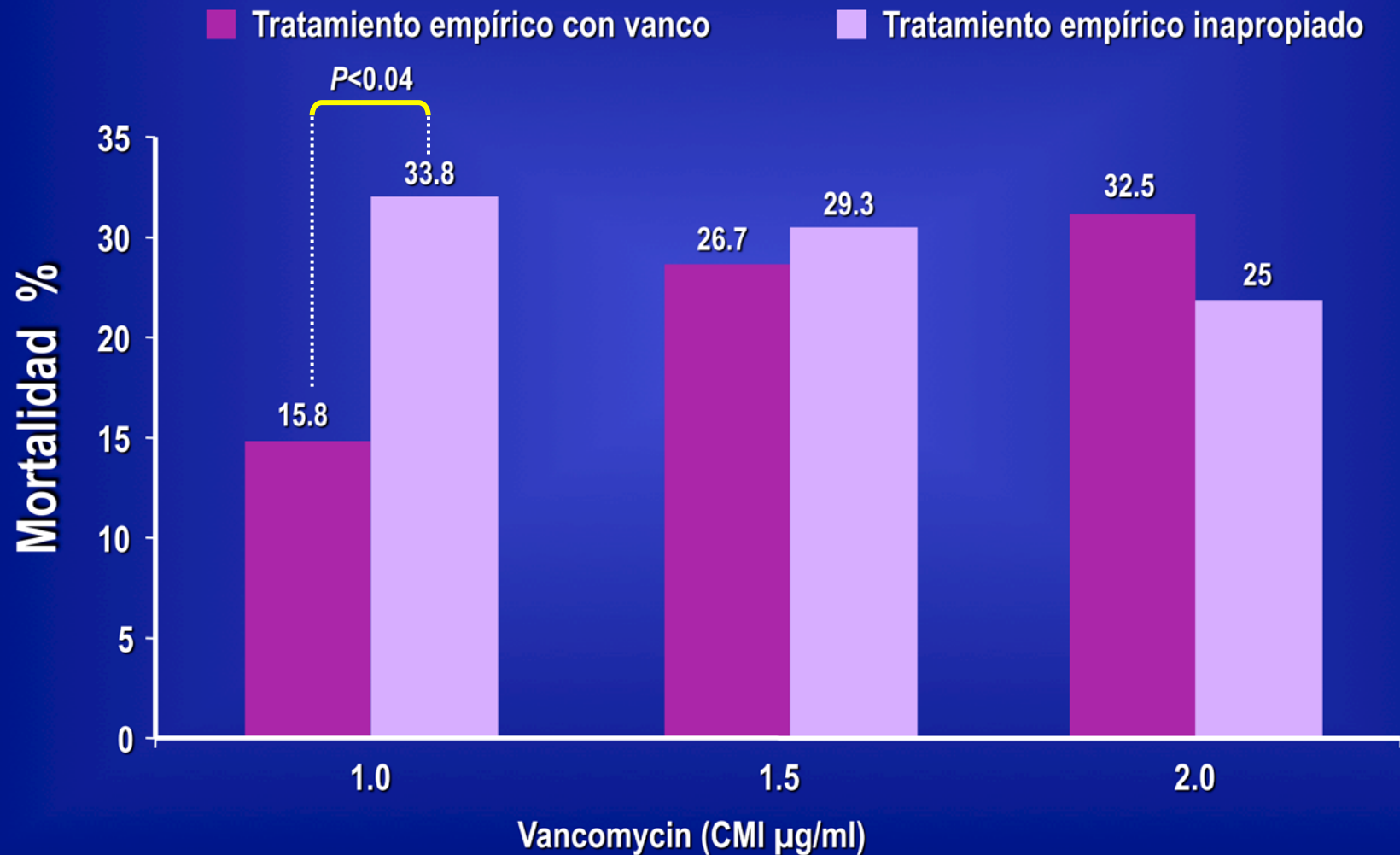
Patients*	Age, y	Sex	Cancer	ANC	Microorganisms	MIC	MBC
Sex							
1	55 yr	female	Ovarian, metastatic	300	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.25	32
2	60 yr	male	AML	100	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	64
3	42 yr	female	Breast, auto-SCT	450	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	128
4	44 yr	male	Kaposi sarcoma [†]	300	<i>Streptococcus</i> , group G	0.25	16
5	38 yr	female	Breast, auto-SCT	< 100	<i>Streptococcus mitis</i>	0.5	32
6	37 yr	female	AML	< 100	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.12	32
7	44 yr	male	Sarcoma, metastatic	5000	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	128
8	68 yr	female	Malignant melanoma	2000	<i>Streptococcus</i> group G	0.12	32

CMI vanco – *Predicción fracaso tratamiento SARM*

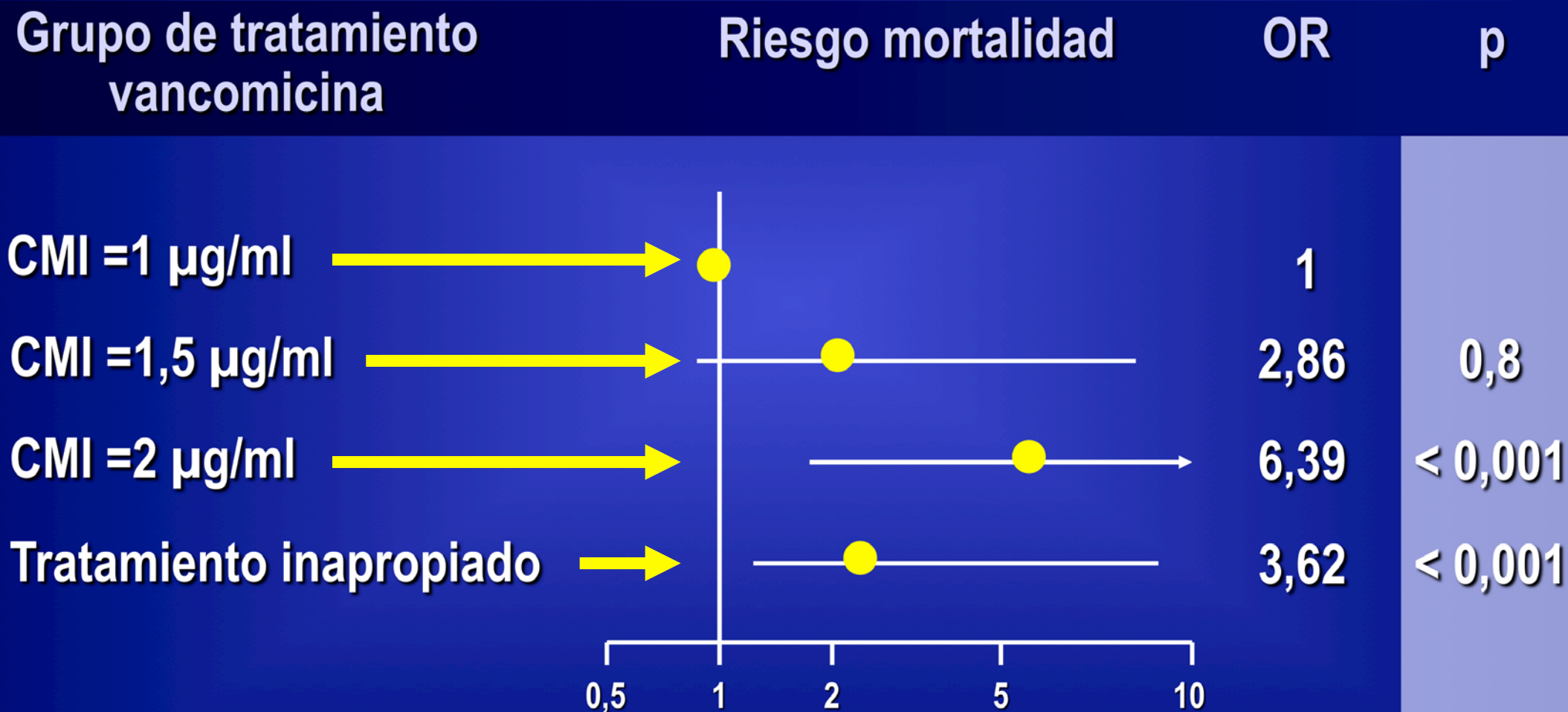


Moise-Broder PA et al. Clin Infect Dis 2004; 38:1700–5.

CMI vanco – Predicción mortalidad bacteriemia SARM

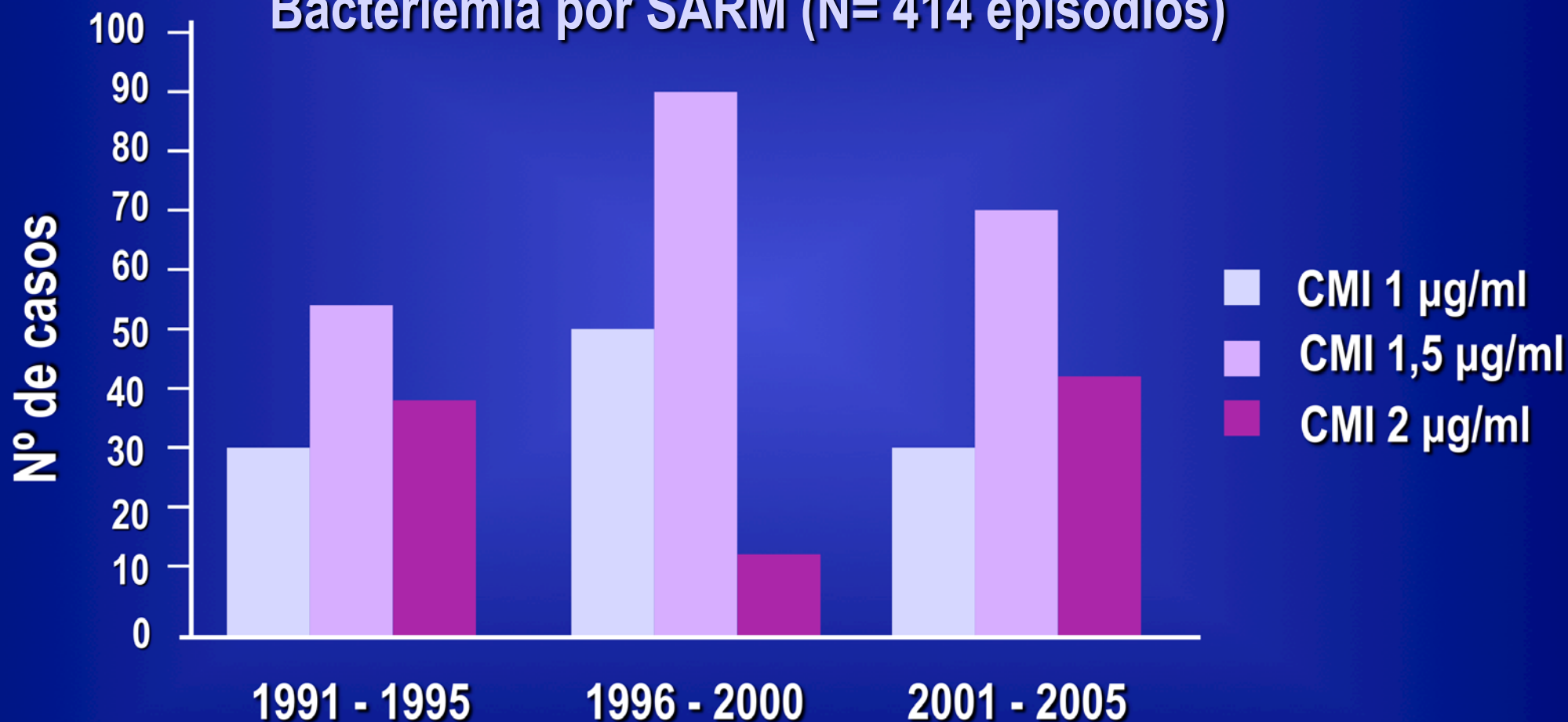


CMI vanco – Predicción mortalidad bacteriemia SARM



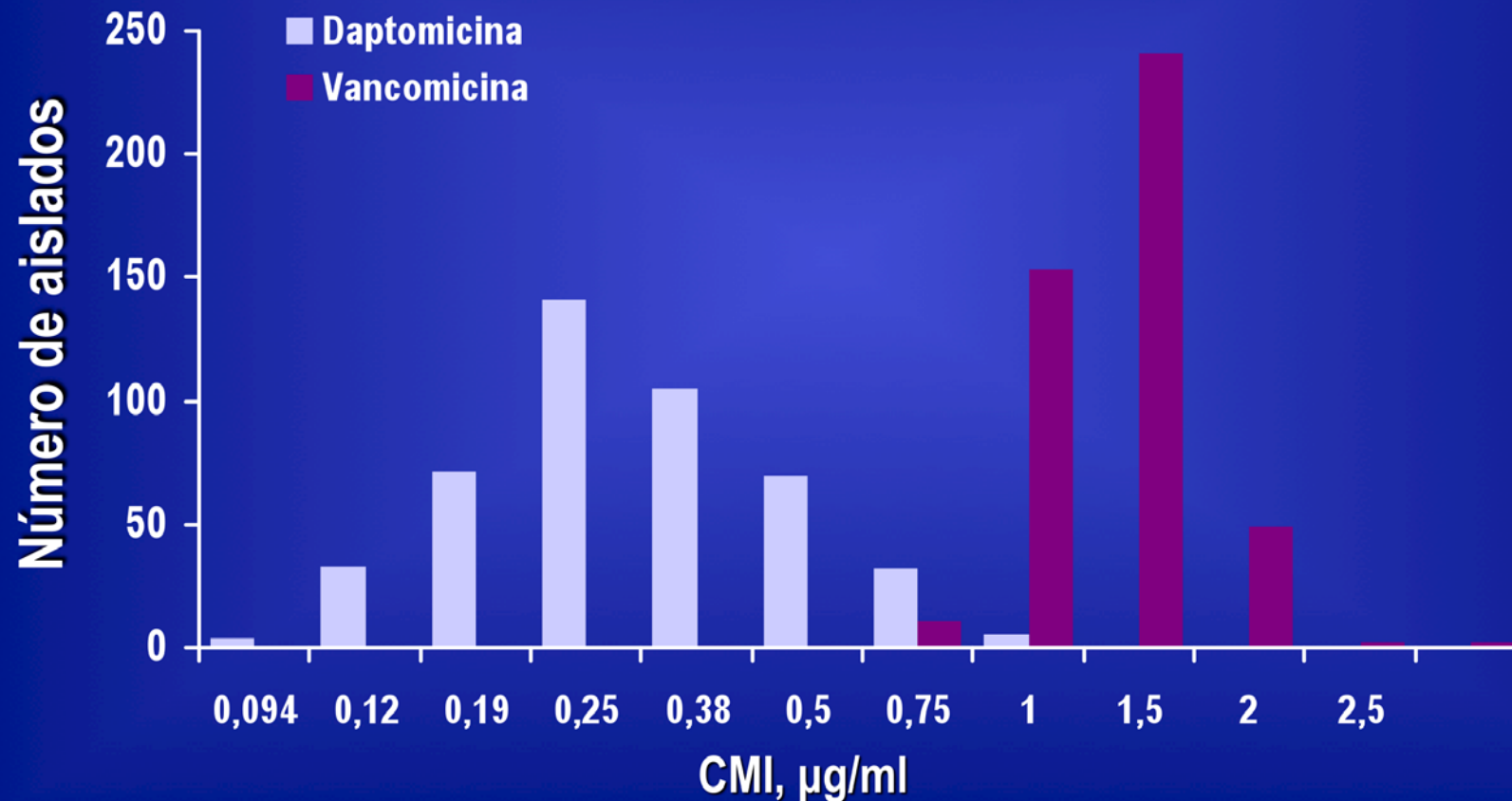
CMI vancomicina - SARM

Distribución de CMI de vancomicina
Bacteriemia por SARM (N= 414 episodios)



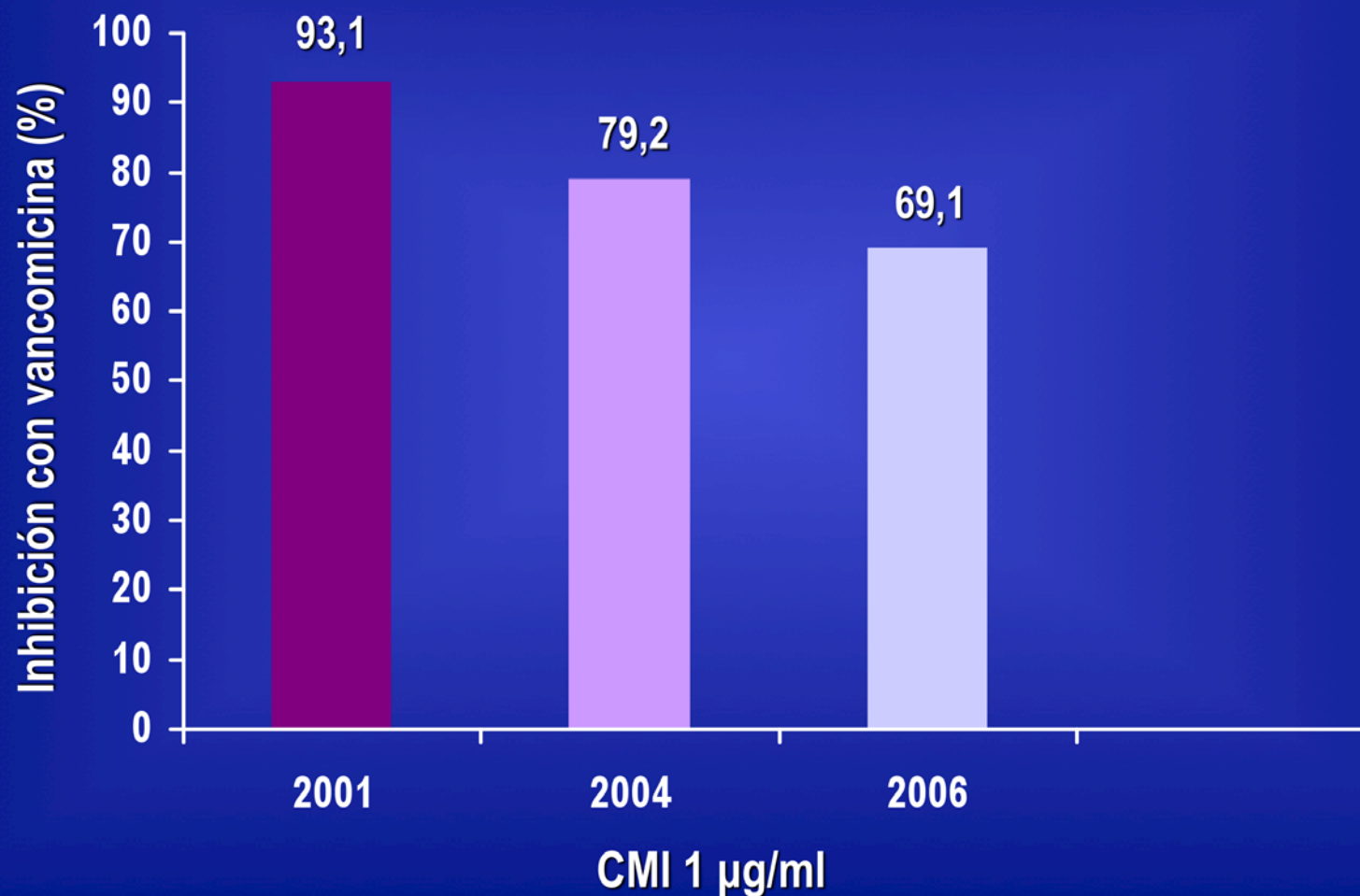
Bacteriemia SARM – HGM 2004-08

Distribución de CMI de daptomicina y vancomicina
Bacteriemia por SARM (N= 461 episodios)



Bouza E. Datos no publicados

Vancomicina 1 µg/ml – Inhibición SARM (%)



Vancomicina – PK / PD

Índice predictor eficacia en bacteriemia por *S. aureus*
 $ABC_{24h}/CMI \geq 400$

Probabilidad de alcanzar $ABC_{24h}/CMI \geq 400$

CMI 1 µg/ml

CMI 2 µg/ml

100% ← [20 µg/ml x 24 h = 480] → 0%

50% ← [10 µg/ml x 24 h = 240] → 0%

Moise-Broder PA et al. Clin Pharmacokinet 2004; 43:925-42
Mohr JF et al. Clin Infect Dis 2007; 44:1536-42
Jeffres MN et al Chest 2006;130:947-55

Antibióticos GP – *Bactericida vs. bacteriostático*

Difícil demostrar diferencias terapéuticas

Antibiótico bactericida

**Rápida eliminación bacteriana
Menor probabilidad resistencia
y su diseminación**

**Resolución clínica más rápida
Menor probabilidad recurrencia**

Infecciones graves

**(Endocarditis, meningitis, osteomielitis)
(Neutropénico febril, paciente crítico)**

Alder, J., Eisenstein B. Curr Infect Dis Rep 2004; 6: 251-253.
French GL. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 1107-17.

Grampositivos – *Evolución resistencias*

SARM



Compromiso acción bactericida de penicilinas



Uso de vancomicina



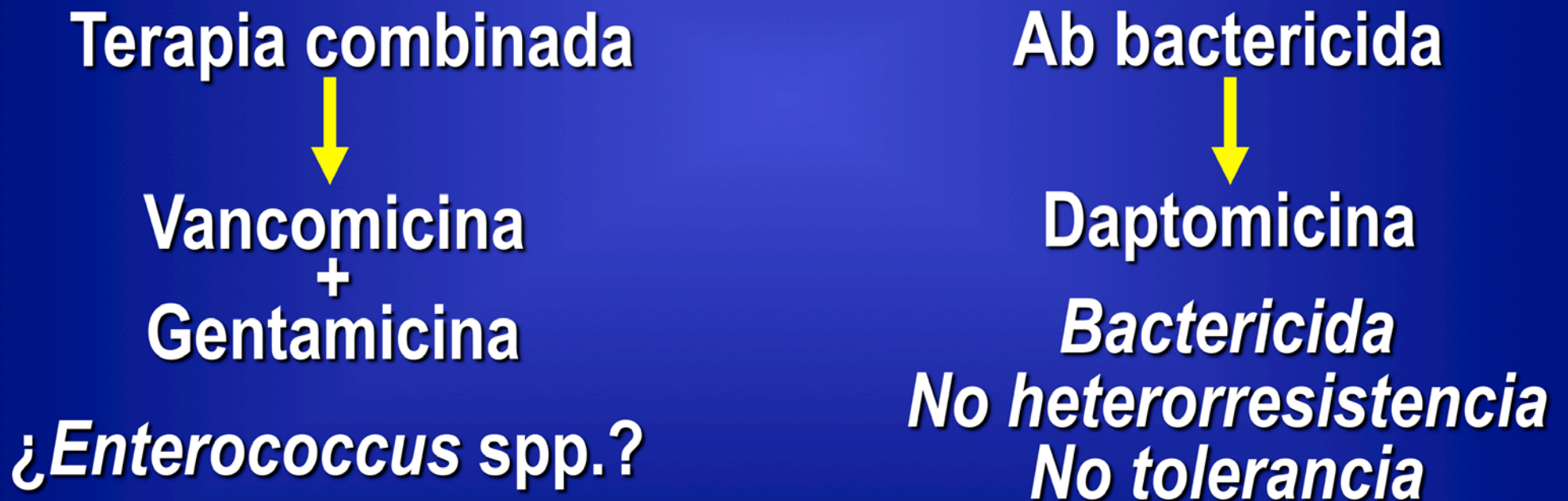
Heterorresistencia y tolerancia



Compromiso acción bactericida de vancomicina

Resistencia en GP – *Estrategia terapéutica*

Compromiso acción bactericida de vancomicina



Nuevos antibióticos – *Evidencia científica*

Infección	Dapto	Line	Tige
IPTB	+++	+++	+++
Bacteriemia	+++	+	–
Endocarditis	+++	+	–
Neumonía	–	+++	+
Infec intraabdominal	+	+	+++
IOA	+	++	+
Meningitis	+	++	-

Evidencia por ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados