

Tratamiento empírico en las infecciones asociadas a catéter: El punto de vista de los microbiólogos

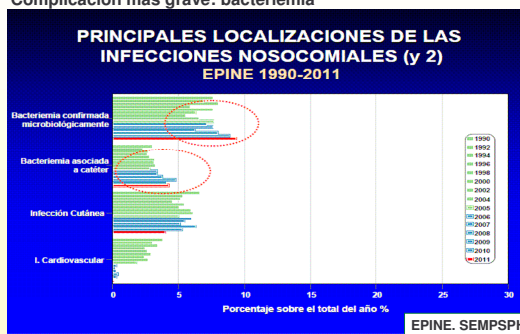


Emilia Cercenado
Servicio de Microbiología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Palma de Mallorca. 18 de abril 2013

Infecciones asociadas a catéteres vasculares (IAC)

- Frecuente uso de catéteres vasculares
- Complicación más grave: bacteriemia



Prevalencia de la bacteriemia asociada a catéter

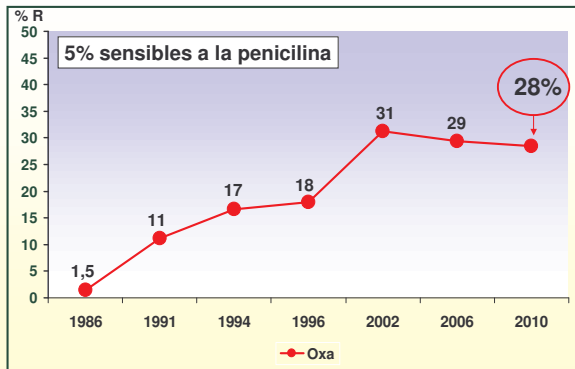
- EPINE 2009-2011

	EPINE 2009	EPINE 2010	EPINE 2011
Bacteriemia asociada a catéter central	2,4	2,1	1,8
Bacteriemia asociada a catéter central (UCI)	2,7	2,6	2,9

- ENVIN 2012

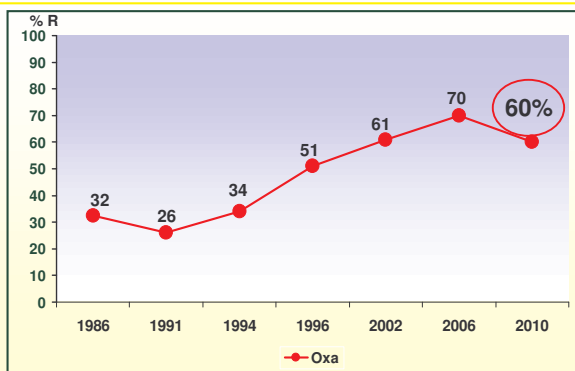
LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN	N	%
Neumonía relacionada con ventilación mecánica	566	33,53
Infección urinaria relacionada con sonda uretral	515	30,51
Bacteriemia de origen desconocido	161	9,54
Bacteriemia secundaria a infección de catéter	170	10,07
Bacteriemia secundaria a infección de otro foco	276	16,35
TOTAL	1.688	

S. aureus. Resistencia a oxacilina. Estudios nacionales



Cercenado E et al (Spanish *Staphylococcus* study group); 21st ECCMID. Milán 2011

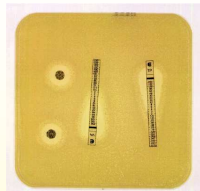
Staphylococcus coagulasa (-). Evolución R a oxacilina



Cercenado E et al (Spanish *Staphylococcus* study group); 21st ECCMID. Milán 2011

Mecanismos de resistencia a vancomicina en S. aureus

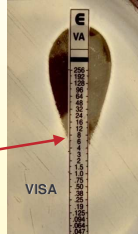
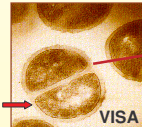
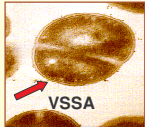
- VRSA (CMI >16 mg/L)
- GISA/VISA
- hGISA
- Sensible, pero CMIs vancomicina elevadas
- Tolerancia a actividad bactericida de vancomicina



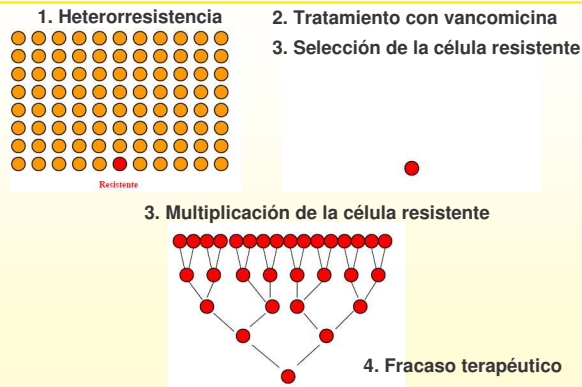
Características de h-GISA y GISA

- Engrosamiento pared celular
- Reducción actividad autolítica
- Lento crecimiento
- Previene la difusión de vancomicina
- CMI vancomicina: 2-8 µg/ml
- Dificultad de detección en el laboratorio
- Asociación con fracaso terapéutico
- Generalmente es clonal

Howden BP, et al; CMR 2010; 23:99-139
 Charles et al. Clin Infect Dis 2004; 38:448
 Howe et al. Emerging Infect Dis 2004; 10:855
 Stevert et al. Clin Infect Dis. 2008; 46:668



Heteroresistencia. h-GISA



Sensible pero elevada CMI vancomicina

- ¿Puede existir fracaso terapéutico con vancomicina en infecciones por SARM con **CMI de 2 µg/ml?**

↓
 ¡cepas informadas como sensibles según los puntos de corte del CLSI o EUCAST!

- ¿Qué es una **CMI de 2 µg/ml?**

→
 ¡dependiendo del método por el que se determina la CMI (Etest o microdilución) los resultados son diferentes!

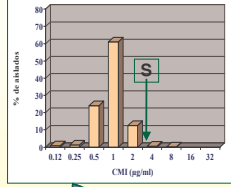
www.eucast.org
 Hsu et al. Int J Antimicrob Agents 2008;32:378-85

Staphylococcus aureus - vancomicina

▪ **AUC/MIC ≥ 400 se asocia con mayor éxito terapéutico**

Davis et al, Clin Micro Infect 2005; 11 (Suppl 2): 517

CMI (mg/L)	Probabilidad (%) de alcanzar el objetivo terapéutico con AUC/CMI de ...			
	300	350	400	450
0.25	100	100	100	100
0.5	100	100	98	96
1	78	64	54	42
2	16	14	9	4
4	0	0	0	0



EUCAST Technical Note on glycopeptides



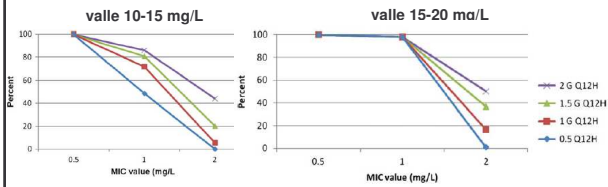
MAJOR ARTICLE

Clinical Infectious Diseases 2011;52(8):969-974

Vancomycin: We Can't Get There from Here

Nimish Patel,¹ Manjunath P. Pai,¹ Keith A. Rodvold,² Ben Lomaestro,^{2,4} George L. Drusano,² and Thomas P. Lodise^{1,2}

▪ Probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico $AUC_{24h}/CMI \geq 400$ con distintos regímenes y diferentes valores de CMI



IDSA GUIDELINES

Clinical Infectious Diseases 2009;49:325-7

Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Michael J. Rybak,^{1,2,3} Ben M. Lomaestro,⁴ John C. Rotschamer,² Robert C. Moellering, Jr.,^{5,6} William A. Craig,⁷ Marianne Billeter,⁸ Joseph R. Dolovizio,⁹ and Donald P. Levine²

• La concentración en el valle (antes de la 4ª dosis) debe ser de 15-20 mg/L para asegurar un valor $AUC_{24h}/CMI \geq 400$:

- se alcanza en la mayoría de los pacientes si la CMI-vancomicina es < 1 mg/L pero no con dosis normales si la CMI-vancomicina es > 2 mg/L

- valles < 10 mg/L generan la emergencia de aislados *S. aureus* VISA-like

SARM: impacto de la CMI de vancomicina

Is the Minimum Inhibitory Concentration of Vancomycin an Infallible Predictor of the Clinical Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Treated with Vancomycin?

...la CMI de vancomicina por sí sola no es un predictor infalible de la evolución, es solamente una parte del "antimicrobial therapy puzzle"

...hay que considerar otros factores como la exposición a la vancomicina en el lugar de la infección

Pea F, et al. CID 2009; 49:643

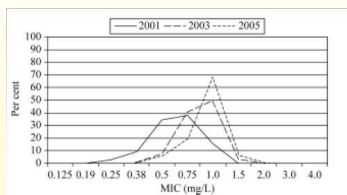
CMI de vancomicina: problemas

- Diferencias en las CMIs de vancomicina según el método utilizado y según el origen de las cepas (congeladas vs recientes).
- Ausencia de definición precisa de "CMI de vancomicina sensible pero elevada": generalmente se considera CMI >1mg/L (por microdilución).
- Correlación entre CMIs de vancomicina elevadas y prevalencia de hVISA.

Edwards B, et al. J Clin Microbiol. 2012; 50:318
Howden BP, et al. Clin Microbiol Rev. 2010; 23:99

CMI de vancomicina: problemas

- Vanco CMI "creep" solamente en algunos estudios
- ¿Es real la vanco "CMI creep"?:
 - depende del método de detección de la CMI
 - está asociada con infradosificación de vancomicina



Steinkraus G, et al. J Antimicrob Chemother. 2007;60:788
Jones RN. Clin Infect Dis. 2006; 42 (Suppl 1):S13-24
Khatib R, et al. Abstracts 52nd ICAAC. San Francisco 2012

CMI de vancomicina: problemas

- CMI de vancomicina elevada: mala evolución en pacientes con infecciones por SASM y SARM
- Controversia adicional: ¿existe realmente esta asociación? y si existe ¿es realmente la causa de la mala evolución?
- Complicación adicional: ¿hay equivalencia entre la vancomicina genérica y la original?

Holmes NE, *et al.* J Infect Dis. 2011; 204:340
 Aguado JM, *et al.* Emerg Infect Dis. 2011;17:1099
 Cervera C, *et al.* ICAAC 2012 San Francisco, poster K-1122
 Rodríguez CA, *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56:243

CMI de vancomicina: problemas

- Actualmente cuestionado el valor AUC/MIC >400
- Algunos estudios no encuentran correlación entre niveles de vancomicina y evolución o diferentes dosis y evolución
- Otros factores de confusión cuestionan la causalidad de la relación: elevada CMI vanco y mala evolución
- CMI vancomicina $\geq 1,5$ mg/l, "marca pero no explica" el aumento del riesgo de mortalidad
- Considerar otros factores además de la CMI de vancomicina como la correlación entre genotipo y fenotipo

Neuner EA, *et al.* Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;67:228; Holmes NE, *et al.* ICAAC 2011. Chicago, Poster A-1681; Holmes NE, *et al.* ICAAC 2011. Chicago, Poster K-953; Holmes NA, *et al.* ISSSI 2012, Poster P16 312; Miró JM, *et al.* ICAAC 2012. San Francisco, Poster A-610

Predicting Risk for Death from MRSA Bacteremia¹

Mina Pastagia, Lawrence C. Kleinman, Eliesel G. Lacerda de la Cruz, and Stephen G. Jenkins

- Periodo 5 años (2002-2007), 603 pts. bacteriemia SARM
- Factores del huésped y del microorganismo
- Contribución al riesgo de muerte
- Cepas VISA, hVISA y sensibles

Concurrent condition	
Diabetes	0.50 (0.31 to 0.83)
Immunosuppressant use	0.83 (0.37 to 1.83)
Liver cirrhosis	2.18 (1.16 to 4.12)
Renal insufficiency	1.89 (1.18 to 3.01)
Other	
Infectious disease consultation	0.43 (0.26 to 0.69)
History of MRSA infection	0.77 (0.45 to 1.34)
Nursing home residence	3.08 (1.81 to 5.24)
Intensive care unit stay	1.71 (1.17 to 2.50)
Vasopressor use	15.44 (8.58 to 27.76)
Inappropriate antimicrobial drug therapy	1.38 (0.73 to 2.63)
MRSA strain	
VISA	0.58 (0.24 to 1.38)
hVISA	1.23 (0.54 to 2.82)

Pastagia M, *et al.* Emerg Infect Dis 2012;18:1072

Predicting Risk for Death from MRSA Bacteremia¹

Mina Pastagia, Lawrence C. Kleinman, Eliesel G. Lacerda de la Cruz, and Stephen G. Jenkins

- Factores asociados con mortalidad independientes de CMI vanco
- La mayoría de los pacientes que murieron: CMI vancomicina <1 mg/L
- No relación entre elevada CMI vancomicina y mortalidad
- No relación entre cepas VISA/hVISA y la mortalidad
- Determinar y valorar factores de riesgo y no solamente la CMI de vancomicina
- Iniciar tratamiento precoz

Pastagia M, et al. Emerg Infect Dis 2012;18:1072

ANTIBIOTIC AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 2009, p. 1735-1738
0066-980X/09/0501735-04 © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 5

Tolerancia

Inhibitory and Bactericidal Activities of Daptomycin, Vancomycin, and Teicoplanin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Collected from 1985 to 2007^a

Maria M. Traczewski,^{1*} Bradley D. Katz,² Judith N. Steenbergen,² and Steven D. Brown¹

Vancomicina

MIC (μg/ml)	No. of isolates ^a		% Tolerant at MIC
	Tolerant	With the indicated MIC	
≤0.25	0	2	0.0
0.5	1	120	0.8
1	26	348	7.5
2	2	7	28.6
4	0	2	0.0
8	0	0	0.0
≥16	0	0	0.0
Total	29	479	6.1

^a Tolerance was defined as an MBC-to-MIC ratio of ≥32 or an MBC-to-MIC ratio of ≥16 and an MBC of ≥16 (μg/ml). Boldface data are for isolates that are intermediate or resistant according to their MICs, in accordance with CLSI guidelines.

Tolerancia a vancomicina

Pacientes con bacteriemia por SARM tolerantes a vanco y tratados con vancomicina

Pacientes (sexo/edad)	Diagnóstico	Bacteriemia persistente	Tratamiento	Evolución
1 (M/72)	Bacteriemia relacionada con catéter	No	Retirada catéter + Vancomicina 14 días	Curación
2 (H/21)	Bacteriemia secundaria (infección quirúrgica)	No	Drenaje quirúrgico VAN 5 días + DAP 18 días	Curación
3 (H/82)	Bacteriemia relacionada con catéter	Si	Retirada catéter + VAN 5 días + DAP 18 días	Curación
4 (H/75)	Bacteriemia secundaria (infección quirúrgica)	No	Drenaje quirúrgico Vancomicina 3 días	Exitus (no relacionado)
5 (H/84)	Bacteriemia relacionada con catéter	Si	Vancomicina 5 días Catéter NO retirado	Exitus
6 (M/82)	Bacteriemia secundaria (NAVM)	No	VAN 4 días + LIN 16 días	Exitus (no relacionado)

Cercenado E et al. 50th ICAAC 2010; Boston

Tolerancia a vancomicina

Pacientes con bacteriemia por SARM tolerantes a vanco y tratados con vancomicina

Pacientes (sexo/edad)	Diagnóstico	Bacteriemia persistente	Tratamiento	Evolución
1 (M/72)	Bacteriemia relacionada con catéter	No	Retirada catéter + Vancomicina 14 días	Curación
2 (H/21)	Bacteriemia secundaria (infección quirúrgica)	No	Drenaje quirúrgico VAN 5 días + DAP 18 días	Curación
3 (H/82)	Relevancia clínica: desconocida			
4 (H/75)	Bacteriemia secundaria (infección quirúrgica)	No	Drenaje quirúrgico Vancomicina 3 días	Exitus (no relacionado)
5 (H/84)	Bacteriemia relacionada con catéter	Si	Vancomicina 5 días Catéter NO retirado	Exitus
6 (M/82)	Bacteriemia secundaria (NAVM)	No	VAN 4 días + LIN 16 días	Exitus (no relacionado)

Cercenado E et al. 50th ICAAC 2010; Boston

Resistencia a linezolid

- Estudio internacional ZAAPS 2011; 8059 cepas, 33 países
- 99,83% sensibles a linezolid
- R a linezolid: ECoN (1,2%), enterococo (0,39%)
- No *S. aureus* linezolid-R

Flamm RK, et al. DMD 2012; Epub

Table 4

Cumulative % inhibited at each linezolid MIC when testing 6 different groups of Gram-positive cocci (ZAAPS Program, 2011).

Organism group (no. tested)	Cumulative % inhibited at linezolid MIC (µg/mL)						
	≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	≥8
<i>S. aureus</i> (3884)	0.0	0.1	5.9	81.5	100.0		
CoNS (927)	0.1	5.6	72.2	98.2	98.5	98.8	100.0
Enterococci (760)	0.0	0.3	11.1	87.2	99.6	99.6	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (1207)	0.4	4.2	47.0	99.1	100.0		
Vindans group streptococci (530)	0.4	4.2	42.1	97.4	100.0		
β-Hemolytic streptococci (750)	0.0	0.0	18.0	99.5	100.0		

7º estudio nacional de estafilococos. 2010

RESISTENCIA A LINEZOLID:

- 19 SCoN (16 *S. epidermidis*, 2 *S. hominis*, 1 *S. haemolyticus*) de 6 áreas geográficas distintas
- Mecanismos de resistencia a linezolid: 11 cepas con la mutación G2576T; 6 cepas mutación G2576T + gen *cfr*; 2 cepas gen *cfr*
- Aumento de la resistencia a linezolid en SCoN (0,2% en 2006 vs. 4,3% en 2010) (p<0,001)
- 1 cepa SARM linezolid-R (6º estudio nacional de 2006)

Cercenado E et al (Spanish *Staphylococcus* study group); 21st ECCMID. Milán 2011

Resistencia a daptomicina

- Desarrollo de resistencia (**aumento de CMI**) durante tratamientos prolongados y fracaso clínico:

SARM:

- Endocarditis, bacteriemia (tromboflebitis, osteomielitis, artritis séptica)
- Focos sin drenar

Lee et al; AAC 2010; 54:4038
Mangili et al; CID 2005; 40:1058
Marty et al; JCM 2006; 44:595

E. faecium y *E. faecalis*:

- Bacteriemia, endocarditis

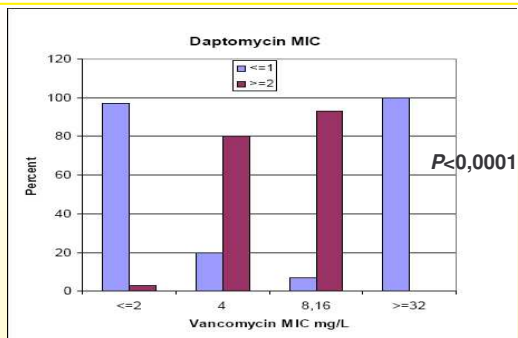
Montero et al; AAC 2008; 52:1167
Muñoz-Price et al; CID 2005; 41:565
Sabol et al; AAC 2005;49:1664
Kanafani et al; SJID 2007;39:75

Corynebacterium jeikeium:

- Bacteriemia en neutropénico (CMI >256 mg/L)

Schoen et al; JCM 2009; 47:2328

Correlación CMIs vancomicina-daptomicina



Patel JB. CID 2006; 42:1652
