

II CURSO DE ANTIBIOTERAPIA HOSPITALARIA  
TRATAMIENTO DE PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES

# Implicaciones pronósticas de la infección por patógenos multirresistentes

Javier Murillas  
Medicina Interna  
Hospital Son Dureta

# The world health report 2007 - A safer future: global public health security in the 21st century

## Chapter 2. Threats to public health security

- Human causes of public health insecurity
- Inadequate investment
- Unexpected policy changes
- Public health consequences of conflict
- **Microbial evolution and antibiotic resistance**
- Animal husbandry and food processing
  - Human bovine spongiform encephalopathy
  - Nipah virus
- Weather-related events and infectious diseases
- Other public health emergencies
- Sudden chemical and radioactive events
- Industrial accidents
- Natural phenomena



# Patógenos multirresistentes

- **Patógenos multiresistentes nosocomiales**
  - **MRSA y VISA**
  - ***P.aeruginosa* multiresistente**
  - **Enterobacterias productoras de BLEE**
  - **Otros: enterococo vanco R, *Acinetobacter* multiresistente**
- **Patógenos multiresistentes comunitarios**
  - **MRSA comunitario**
  - ***E. coli* productor de BLEE de origen comunitario**
  - **Neumococo resistente a penicilina y macrólidos**
- **Patógenos multirresistentes en países en desarrollo**
  - **Multidrug resistant y Extensively drug resistant TB.**
  - **Malaria resistente.**
  - **Patógenos entéricos multiresistentes.**
  - **Meningococo resistente a penicilina.**



# Implicaciones pronósticas de la infección por gérmenes multirresistentes

- Generalidades de la infección por  
gérmenes multirresistentes.
- Implicaciones pronósticas de la infección  
por :
  - MRSA
  - *P. aeruginosa*
  - Enterobacterias productoras de BLEE



# Factores pronósticos.

## Interacción germen-paciente-tratamiento antibiótico

- Edad, comorbilidad del paciente.
- Gravedad, origen de la infección y el lugar de la infección.
- Virulencia del germen patógeno.
- Adecuación del tratamiento empírico.
- Actividad del antibiótico electivo.

# Factores de riesgo comunes para infección y colonización nosocomial por *S. aureus*, Enterococcus, BGN resistentes a antibióticos y *Clostridium difficile*, and *Candida*

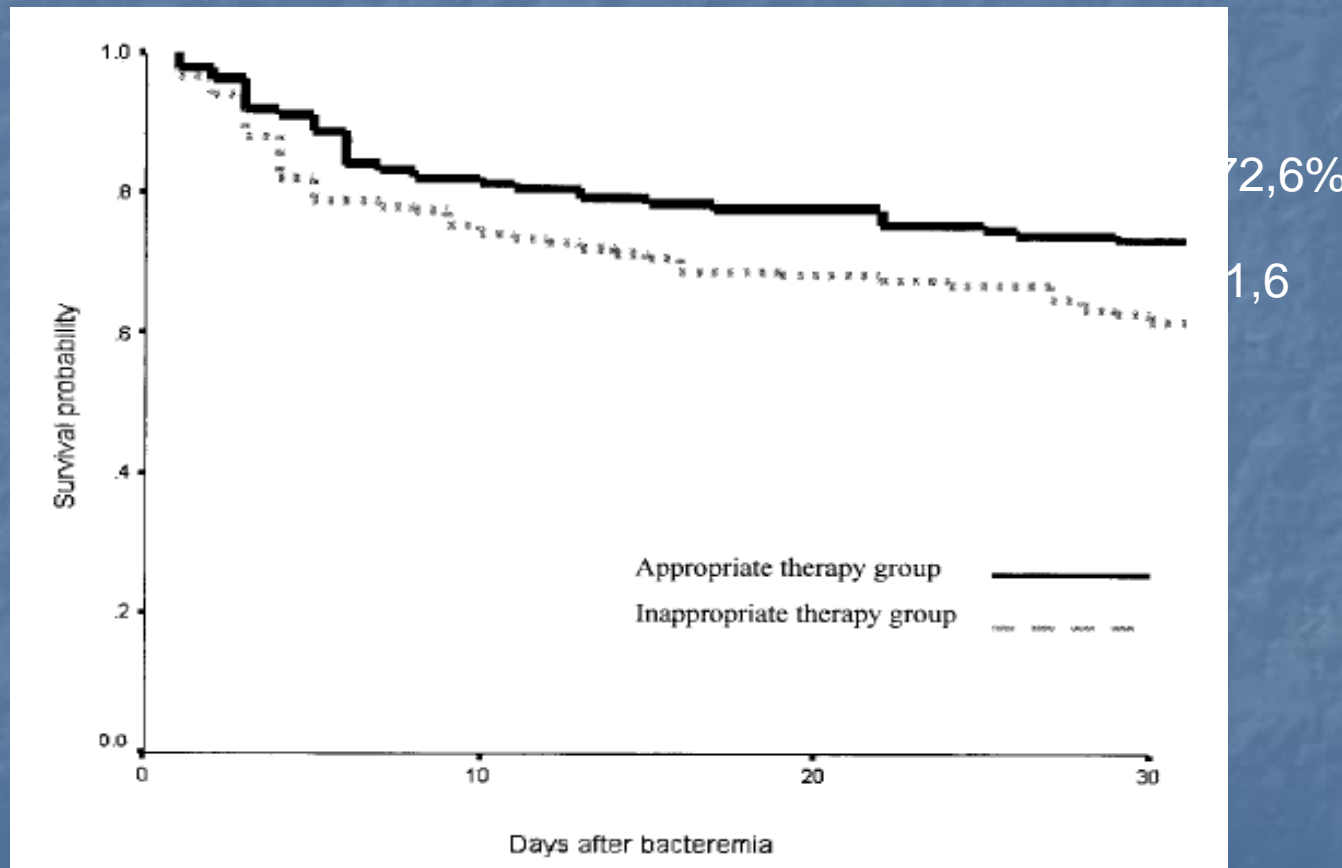
- Edad avanzada
- Enfermedades subyacentes y gravedad de la enfermedad
- Transferencia interinstitucional, especialmente desde una residencia
- Hospitalización prolongada
- Cirugía gastrointestinal o trasplante
- Exposición a dispositivos invasivos especialmente catéter central.
- Exposición a antibióticos, especialmente cefalosporinas.

# Factores de riesgo de recibir tratamiento antibiótico empírico inadecuado

- Adquisición hospitalaria
- Haber recibido antibióticos en el mes previo
- Provenir de una residencia (nursing home)
- Tener una vía central



# La terapia empírica inadecuada empeora el pronóstico

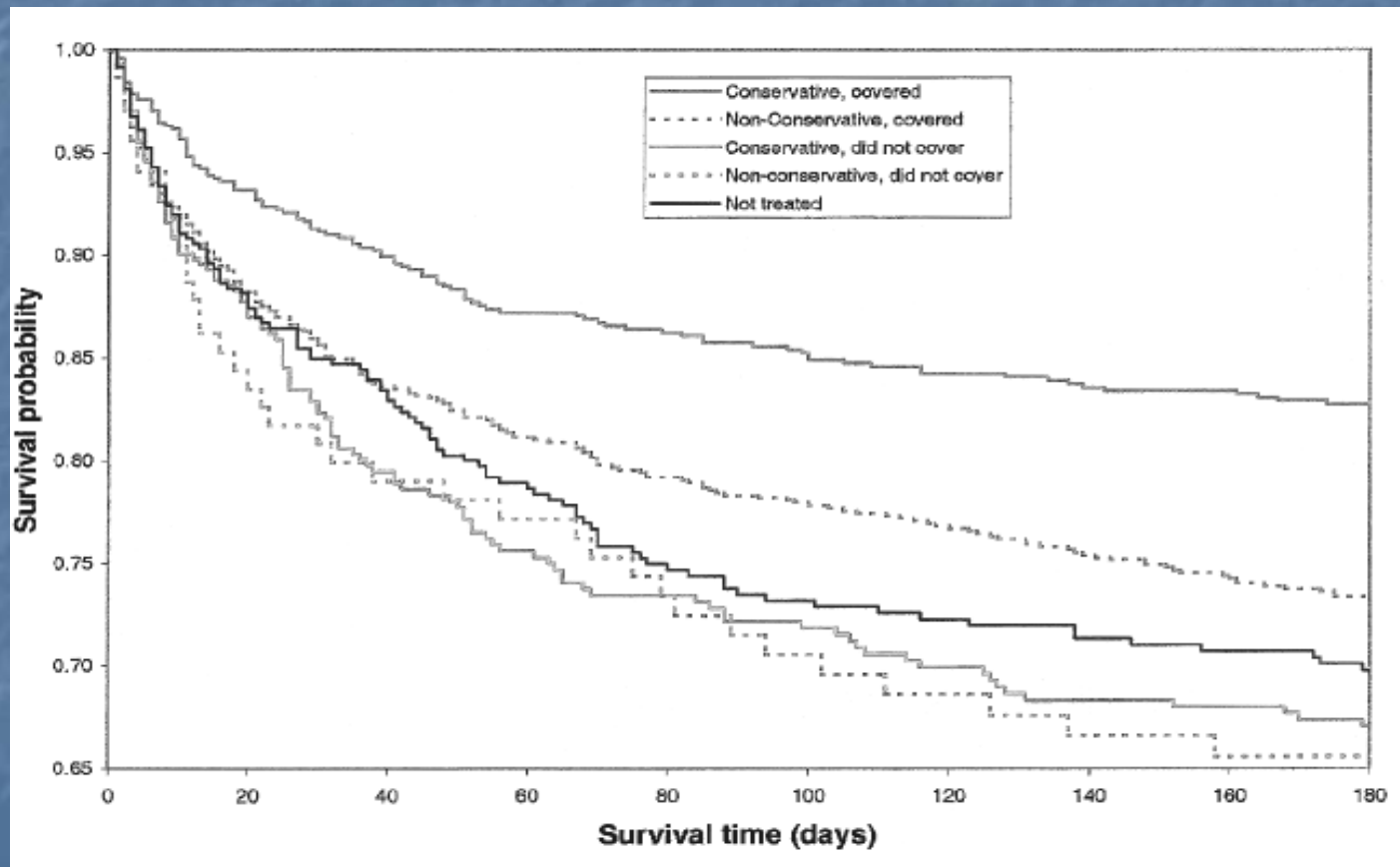


# La terapia empírica inadecuada empeora el pronóstico

- Mortalidad a 180 días de 2058 pacientes. (Dinamarca)
- Tratamiento antibiótico:
  - Conservador: penicilina, ampicilina, meticilina y ampicilina más metronidazol.
  - No conservador: ampicilina+gentamicina, ampicilina+gentamicina+metronidazol, penicilina+gentamicina+metronidazol, cefuroxima

	adecuado	No adecuado
conservador	21%	36%
No conservador	31%	40%
No tratamiento	35%	

# La terapia empírica inadecuada empeora el pronóstico

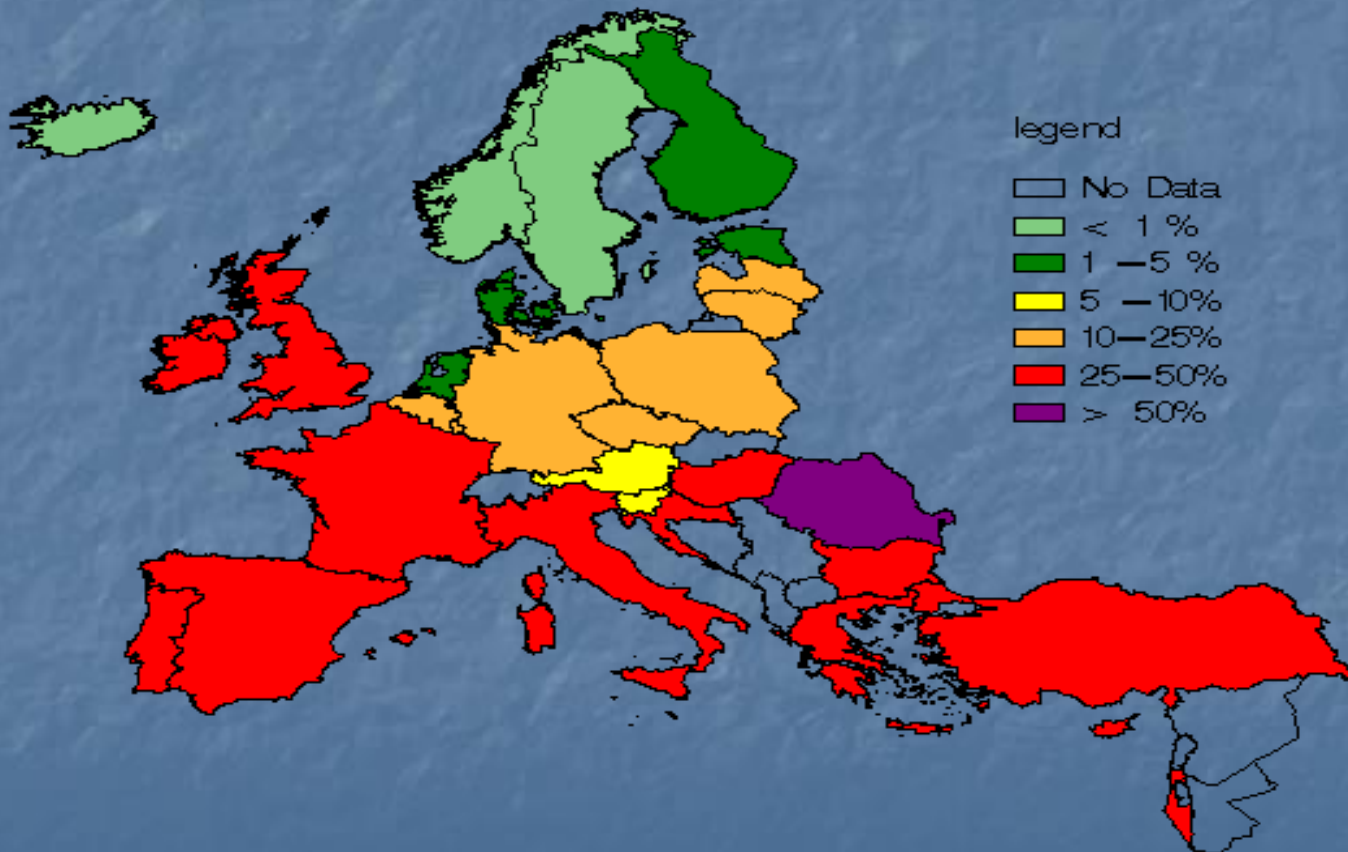


Hanon. Scand J Infect Dis 34: 520–528, 2002



# Ventajas del tratamiento conservador...

Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2006  
(c) EARSS



# Actividad y toxicidad del antibiótico de elección

- La cloxacilina es más rápidamente bactericida que vancomicina en el modelo animal de endocarditis.
- El uso de vancomicina se asocia a persistencia de la bacteriemia por *S. aureus*, al desarrollo de focos sépticos secundarios y a más fracasos terapéuticos.
- Escasa evidencia para el tratamiento de BLEE
- Mayor toxicidad para aminoglucósidos, colistina...

Siegman Igra. Scand J Infect Dis. 2005;37(8):572-578.

Fernandez Guerrero J of Antimicrob Chemother (2006) 58, 1066–1069

Goufand. South Med J 2004;/97:/593/7.

Fortun J. Clin Infect Dis. 2001 Jul 1;33(1):120-5

# ¿Los gérmenes multiresistentes son más o menos patógenos?

- La adquisición de resistencias podría tener un **coste en fitness** bacteriana.
- **Mecanismos compensadores.**
- **Persistencia de la resistencia** incluso en ausencia de presión antibiótica.
- **Co-transmisión** de genes de resistencia y genes de virulencia.



# SARM

## adquirido en el Hospital

# Marcadores clínicos de patogenicidad

1. Infección en pacientes colonizados, duración de la colonización.
2. Mortalidad atribuible o relacionada
3. Mayor prevalencia de bacteriemia y shock
4. Diseminación a distancia: mayor incidencia de endocarditis, osteomielitis

# 1. Infección en pacientes colonizados, duración de la colonización.

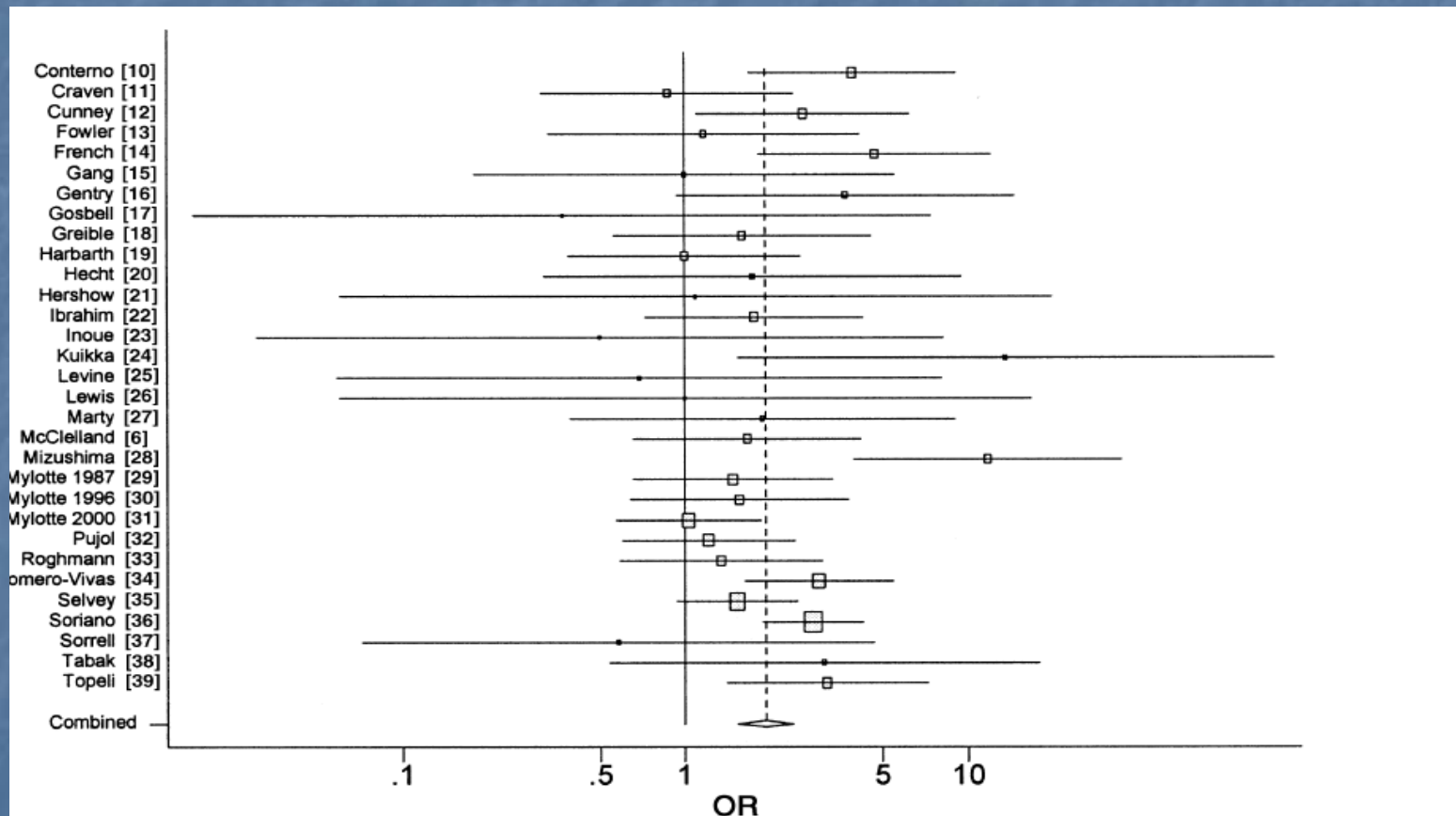
- La colonización por MRSA comporta un mayor riesgo de infección que la colonización por cepas susceptibles.
- La exposición a niveles subinhibitorios de ciprofloxacino, se asocia a aumento de la adhesión y estado prolongado de portador de *S. Aureus*.

Journal Antimicrob Chemother 1988;22 :377

Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1428–1437



## 2. Mortality Due to MRSA vs. MSSA Bacteremia • Meta análisis



OR 1.93 (95% CI, 1.54–2.42)

Cossgrave et al **CID** 2003;36 (1 January)

### 3. Mayor prevalencia de bacteriemia y shock

- Pueden existir diferencias relevantes entre clones de MRSA.
- Hospital Son Dureta:
  - % Hemocultivos+ en pacientes infectados por
    - Clon a: 10%
    - Clon b: 7%
    - Clon c (EMRSA-15): 21%

#### 4. Diseminación a distancia: mayor incidencia de endocarditis, osteomielitis

- No se observó mayor incidencia de endocarditis entre los MRSA frente a MSSA
- Más bacteriemia persistente en MRSA
- Mayor mortalidad en la endocarditis producida por MRSA.

A Prospective Multicenter Study of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Incidence of Endocarditis, Risk Factors for Mortality, and Clinical Impact of Methicillin Resistance  
Medicine 82(5) 2003, 322-332

# ¿Es más virulento MRSA que MSSA?

1. Los estudios de cohortes pueden magnificar la asociación MRSA-factores clínicos de patogenicidad<sup>1</sup>
2. Ensayos de patogenicidad con resultados no concluyentes.<sup>2</sup>
3. Diferentes clones pueden mostrar diferente patogenicidad.
4. La vancomicina es menos bactericida que otros beta lactámicos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Infectious Diseases 2000;30:368–73

<sup>2</sup>Clin Microbiol Infect. 2007 Sep;13(9):843-5

<sup>3</sup> Ann Intern Med 1982; 97:344–50.



# Impacto clínico de la sensibilidad disminuida a Vancomicina en *S. aureus*

- Mayor mortalidad en los pacientes infectados por MRSA con CMI vanco=2, tratados empíricamente con vancomicina.
- Menor incidencia de shock: quizá por
  - alteraciones en la pared celular,
  - pérdida de función del operon gen regulador accesorio (*arg*)
  - por lentificación de la velocidad de crecimiento.

# Conclusiones

- La infección por MRSA parece asociarse a mayor mortalidad que la producida por MSSA, y la infección por SA con sensibilidad reducida a vancomicina, con mayor mortalidad.
- ¿Sesgos de los estudios de cohortes?
- ¿Tratamiento empírico inadecuado o menos eficaz?.
- Los factores de patogenicidad se ven dudosamente modificados o incluso disminuidos.

# SARM

## adquirido en la comunidad





# Infección en pacientes colonizados, duración de la colonización.

- Descripción en brotes en cárceles, equipos de football, escuelas...
- 38% de colonizados por mrsa en un cuártel desarrollaron infección frente solo el 3% de mssa<sup>1</sup>.
- 14% de mrsa comunitario frente a 3% de mssa comunitario tuvieron convivientes que también padecieron infección.<sup>2</sup>
- El clon US 300 es el principal causante de infección de piel y partes blandas en USA.<sup>3</sup>
- Las cepas de MRSA comunitario están desplazando a las cepas de MRSA hospitalario en los hospitales.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clin Infect Dis 2004 Oct 1;39(7):971-9

<sup>2</sup>J Clin Microbiol 2007: 1705–1711

<sup>3</sup>Ann Intern Med. 2006 Mar 7;144(5):309-1

<sup>4</sup>Clin Infect Dis. 2008 Mar 15;46(6):787-94



# Mortalidad, bacteriemia y shock

- Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes.<sup>1</sup>
- 2 años, 102 infecciones por CA MSSA y 102 CA MRSA
  - Tratamiento eficaz: CA MRSA frente CA MSSA 61 vs 84%
  - Hospitalización: 45% frente a 18%. 1 exitus por neumonía necrotizante.<sup>2</sup>

# Community-associated MRSA (CA-MRSA): an emerging pathogen in infective endocarditis

- Nuevo grupo de riesgo: pacientes diabéticos o ADVP colonizados por CA MRSA.

**Table 3.** Comparison of clinical characteristics and outcomes for patients with MSSA native valve IE (NV-IE), those with MRSA NV-IE and those with CA-MRSA NV-IE

	MSSA NV-IE <sup>18</sup> ( <i>n</i> = 248)	MRSA NV-IE <sup>18</sup> ( <i>n</i> = 43)	CA-MRSA NV-IE ( <i>n</i> = 23)
Age (years)	33 (25–58)	60 (44–73)	34.8 (0.04–67)
Male sex (%)	66.1	48.8	62.0
Diabetes (%)	7.3	27.9	9.5
Intravenous drug use (%)	54.8	14.0	42.9
Community acquisition (%)	83.9	18.6	81.0
Vegetation location (%)			
aortic	17.3	7	29.4
mitral	18.2	39.5	29.4
tricuspid	42.7	23.3	41.2
pulmonary	0.8	0	0
Pulmonary embolism (%)	49.0	16.3	52.6
Total embolism (%)	63.7	44.2	68.4
CNS event (%)	20.4	20.5	21.1
Death (%)	23.2	37.2	13.0

# Pseudomonas multiresistente

# Pronostico de la bacteriemia

- Mortalidad 20-50%
- Factores de riesgo de mortalidad: origen respiratorio.
- Factores protectores: origen urinario, ausencia de neutropenia.

Hilf M, *Am J Med* 1989; 87:540-546.

Vidal F. *Arch Intern Med* 1996; 156:2121-2126.



# Impacto de la resistencia a imipenem

- 879 infecciones por *P. aeruginosa*, 135 resistentes a imipenem.
- Origen:
  - **Respiratorio 392 (44.6%)**
  - **Urinario 200 (22.8%)**
  - **Piel y partes blandas 85 (21.0%)**
  - Bacteriemia 75 (8.5%)
  - Abdominal 10 (1.1%);
  - Catéter 9 (1.0%)
  - Otras 8 (0.9%)
- Mortalidad:
  - Sensibles a imipenem: 16.7% (120/719)
  - **Resistentes: 31.1% (42/135),**

Risk factor	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)	P
Infection with an Imi-R isolate	1.94 (1.22-3.10)	.005
In ICU when culture yielded an Imi-R isolate	5.74 (3.69-8.91)	<.001
Bloodstream involvement of infection with Imi-R isolate	8.59 (4.78-15.41)	<.001
Charlson Comorbidity Index	1.06 <sup>b</sup> (1.01-1.12)	.03
Hospitalization duration <sup>c</sup>	1.00 <sup>d</sup> (0.99-1.01)	.48

# Pronóstico de la *P. aeruginosa* multiresistente

- MDR Pseudomonas: resistente a ceftazidima, cefepima, aztreonam y ciprofloxacino, piperacilina y gentamicina (se permiten sensibles a imipenem, amikacina y colistina).
- 82 pacientes, herida (39%), respiratorio (22%), urinario (18%) y bacteriemia (8,5%).
- Análisis multivariado de mortalidad:
  - MDR *P. aeruginosa* 21% frente a 12%: OR 4,4
  - McCabe: 5.3 (1.3–21.5)

# Pronóstico de la Panresistente

- Resistente a todos los antipseudomónicos excepto colistina ,que no estaba disponible en el momento del estudio (Taiwan).
- 92 PDRPA: 75 (81.5%) esputos, 4 (4.3%) orinas, 3 (3.3%) catéteres, 3 (3.3%) heridas quirúrgicas, 3 (3.3%) LBA y 1 (1.1%) hemocultivo.
- Análisis multivariado de mortalidad:
  - Fiebre: 66% (10/15) frente a 29% (8/22):OR (IQ95) 4.218 (1.305–13.635)



# Fibrosis quística

- El objetivo no es la erradicación, ¿menor virulencia?
- Poco correlación entre susceptibilidad del antibiograma y resultados clínicos.
- Peor pronóstico tras la infección por pseudomonas multiresistente.



# Pronóstico de infección por pseudomonas resistente: basal versus adquirida durante el tto

- 489 pts: 30 adquirieron resistencia durante el tto
- Mortalidad:
  - SBL:26/345 (7,5%)
  - RBL:11/144 (7,6%)
  - **ER: 8/30 (26,6%)**
- Bacteriemia
  - RBL:6/438 (1,4%)
  - **ER: 4/29 (14%)**

Table 3. Multivariate Models for Outcomes of Resistance\*

Outcome	Resistance at Baseline		Emergence of Resistance	
	RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
Mortality†	1.3 (0.6-2.8)	.52	3.0 (1.2-7.8)	.02
Length of hospital stay‡	1.0 (0.9-1.2)	.71	1.7 (1.3-2.3)	<.001
Daily hospital charges§	1.0 (1.0-1.4)	.41	1.1 (0.9-1.3)	.43

# Enterobacterias productoras de BLEE

# Virulencia de *E. coli* multiresistente

- El *E. coli* patógeno extraintestinal (ExPEC), grupos filogenético B2 y D cuando es multiresistente, presenta significativamente menos factores de virulencia (y son sobre todo D)
- ¿Los menos virulentos adquieren resistencias más fácilmente o la adquisición de resistencias comporta pérdida de virulencia?
- *E. coli* BLEE CTX-M (predominantemente D), podría tener incluso menos virulencia que TEM (predominantemente B2)

Johnson. The Journal of Infectious Diseases 2004; 190:1739–44  
Horcajada JP. J Clin Microbiol. 2005;43:2962-4  
Clin Microbiol Infect 2006; 12: 1199–1206

# Pronóstico de la bacteriemia por Enterobacterias BLEE

- Se asocia a mayor mortalidad que bacteriemia por Enterobacterias no BLEE.
- De nuevo, importantes sesgos de selección, estudios retrospectivos de cohortes.



# Pronóstico de la bacteriemia por Enterobacterias BLEE

- Impacto de la antibioterapia empírica inadecuada:
  - Mortalidad 21 días: inadecuado 59,5%, vs.adecuado 18,5% (OR 2.38;95% CI 1.76 to 3.22)
  - Mortalidad con oximinocefalosporinas: 57,9%
    - CMI>16: 60%
    - CMI<8: 33%
  - Mortalidad tras ajustar el tratamiento empírico inicialmente equivocada: 52%. Ya no se corrige...
  - Mortalidad con quinolonas (en tto empírico adecuado):50%.
    - CMI<0,03: ciprofloxacino 400/12
    - CM 0,25-0,5: incremento de dosis o adición de un segundo agente.

Antimicrobial agents and chemotherapy, June 2007, p. 1987–1994

# Pronóstico de la bacteriemia por Enterobacterias BLEE

- Impacto del sitio de la infección:
  - El origen de la infección, no urinario es un factor de mal pronóstico.
  - El origen urinario es un factor protector:  $-1.30$  (0.91) 0.27 (0.05-1.64)

