



# **TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO Y RESISTENCIA EN BACTERIAS GRAMPOSITIVAS**

**Dr Jaime Labarca**

Departamento de Enfermedades Infecciosas

P. Universidad Católica de Chile

# OBJETIVOS

- Mostrar la realidad epidemiológica en nuestro país
- Conocer las características microbiológicas y mecanismo de resistencia
- Revisar tratamiento actual y nuevas alternativas

# Agenda

- S. aureus MR (hospitalario)
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- Enterococo resistente Vancomicina (ERV)
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- Nuevos antibióticos
- Conclusiones

# Agenda

- **S. aureus MR (hospitalario y comunitario)**
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- Enterococo resistente Vancomicina (ERV)
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- Nuevos antibióticos
- Conclusiones

# Familia *S. aureus*

- SAMS
- SAMR
- BORSA
- CA-SAMR
- VISA
- GRSA

# *S. aureus* oxacilino resistente (SAMR) Clon Chileno

## RESULTADO DE CULTIVO:

Hubo desarrollo de Flora habitual de piel en regular cantidad  
Hubo desarrollo de *Staphylococcus aureus* en abundante cantidad

Observaciones: "Rifampicina no debe ser usada como monoterapia".

ANTIBIOGRAMA FECHA 03-03-06

ANTIBIOGRAMA POR CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA CIM (ug/mL)

CEPA: *Staphylococcus aureus*

ANTIBIOTICO	RESULTADO	CIM Probadas	
AMPIC/SULB	R32	(8, 16, 32)	
CIPROFLOXACINO	R4	(1, 2, 4)	
CLINDAMICINA	R4	(.5, 1, 2, 4)	
COTRIMOXAZOL	S40	(40, 80)	←
ERITROMICINA	R8	(.5, 1, 2, 4, 8)	
GENTAMICINA	S4	(4, 8, 16)	
OXACILINA	R4	(.25, .5, 1, 2, 4)	←
PENICILINA	R.25	(.125, .25)	
RIFAMPICINA	S1	(1, 2, 4)	←
VANCOMICINA	S4	(4, 8, 16, 32)	←

# SAMR

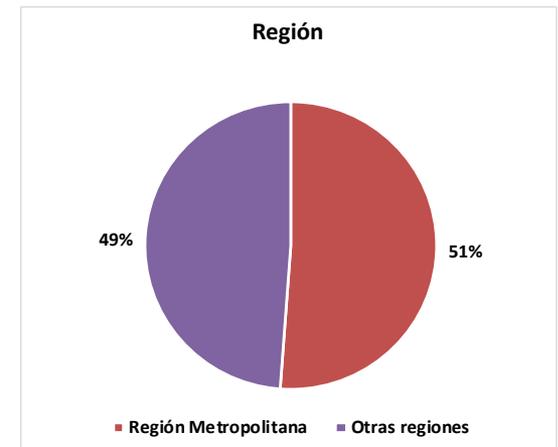
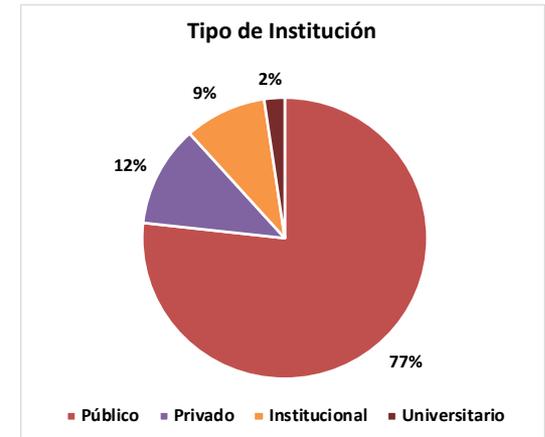
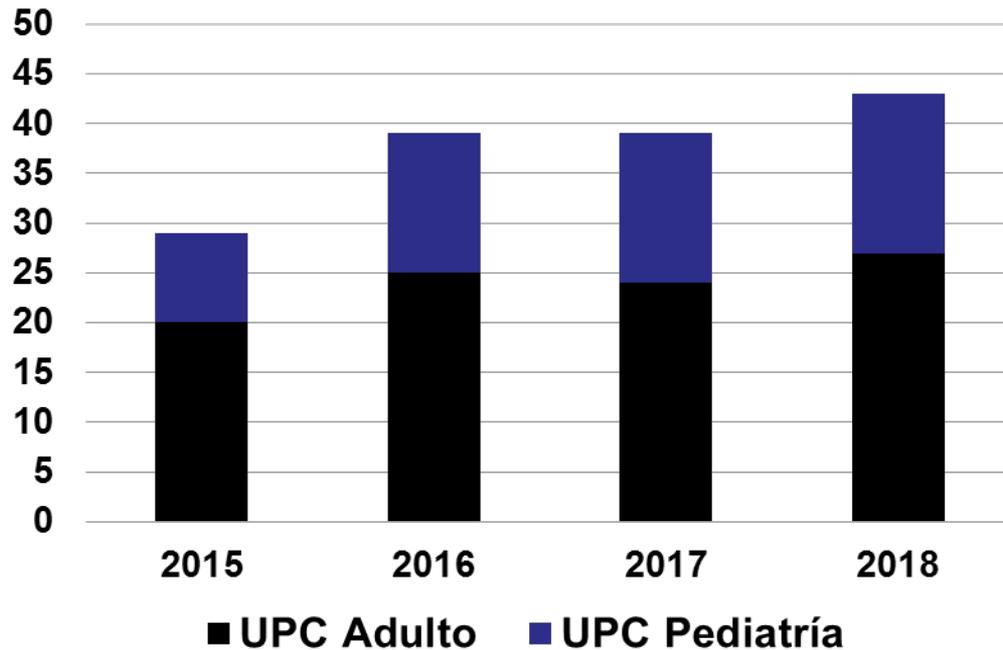
## Microbiología

- *Staphylococcus aureus*
- Mecanismo: alteración PBP (PBP 2A)
- Gen: cromosomal *mecA*
- Susceptibilidad:
  - Resistente a todos betalactámicos, multiresistencia.
  - En Chile 80% susceptible a cotrimoxazol y rifampicina
  - Susceptible vancomicina (100%)

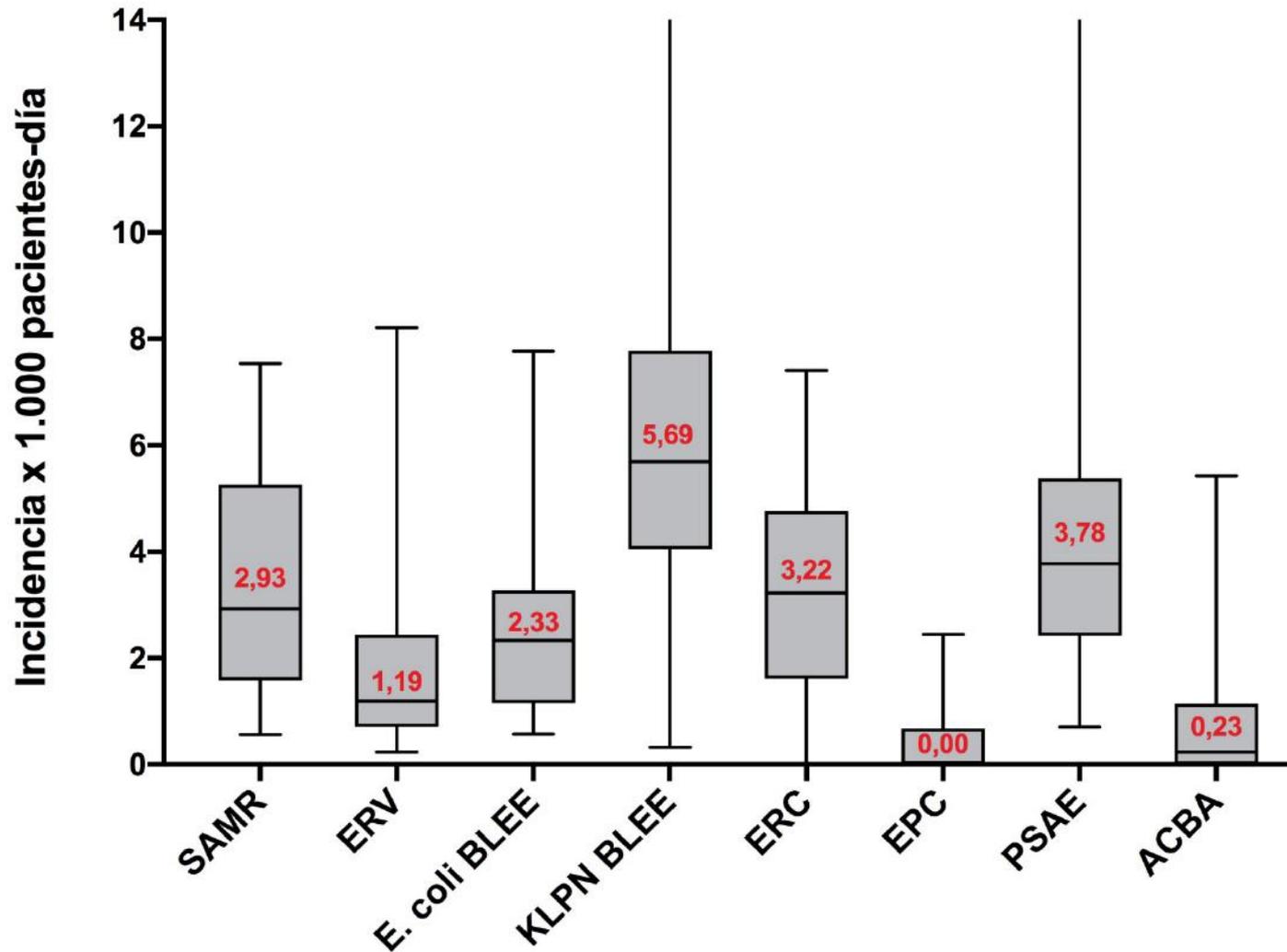
# Introducción

Participación de 30 centros

- 27 UCI Adulto
- 16 UCI Pediatría

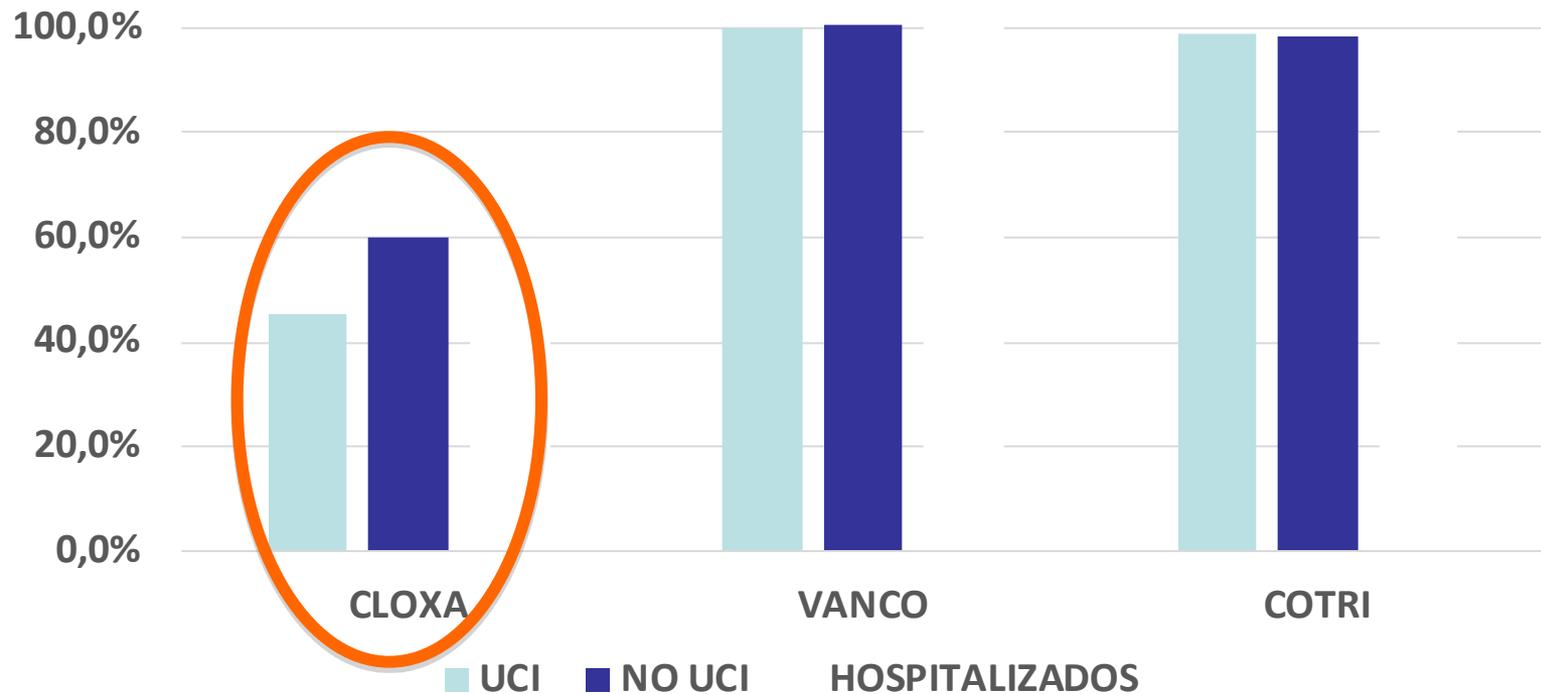


# Consolidado incidencia UPC adulto año 2018 (x 1.000 pacientes-día)



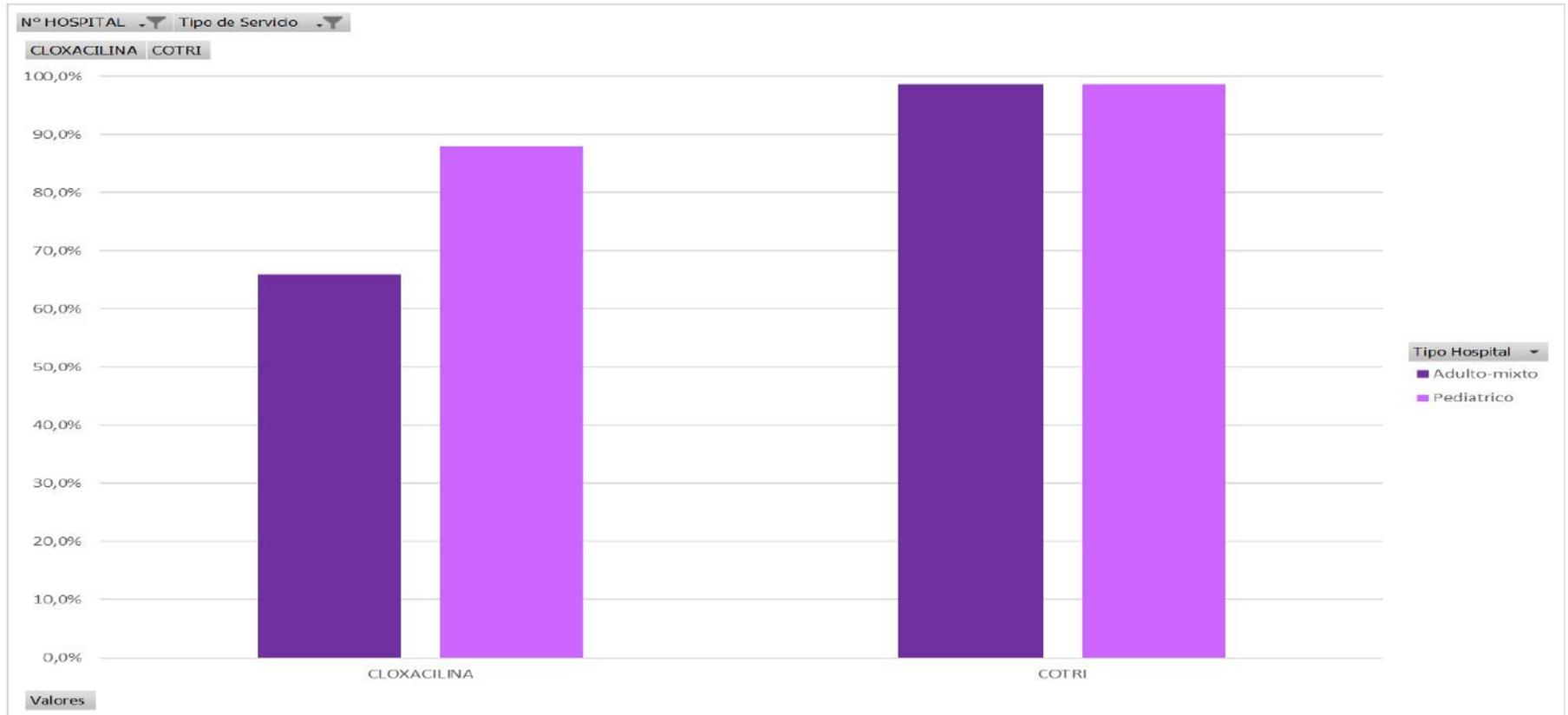
# Vigilancia resistencia bacteriana. GCRB

Susceptibilidad (%) *Staphylococcus aureus* en  
pacientes hospitalizados  
GCR AÑO 2015

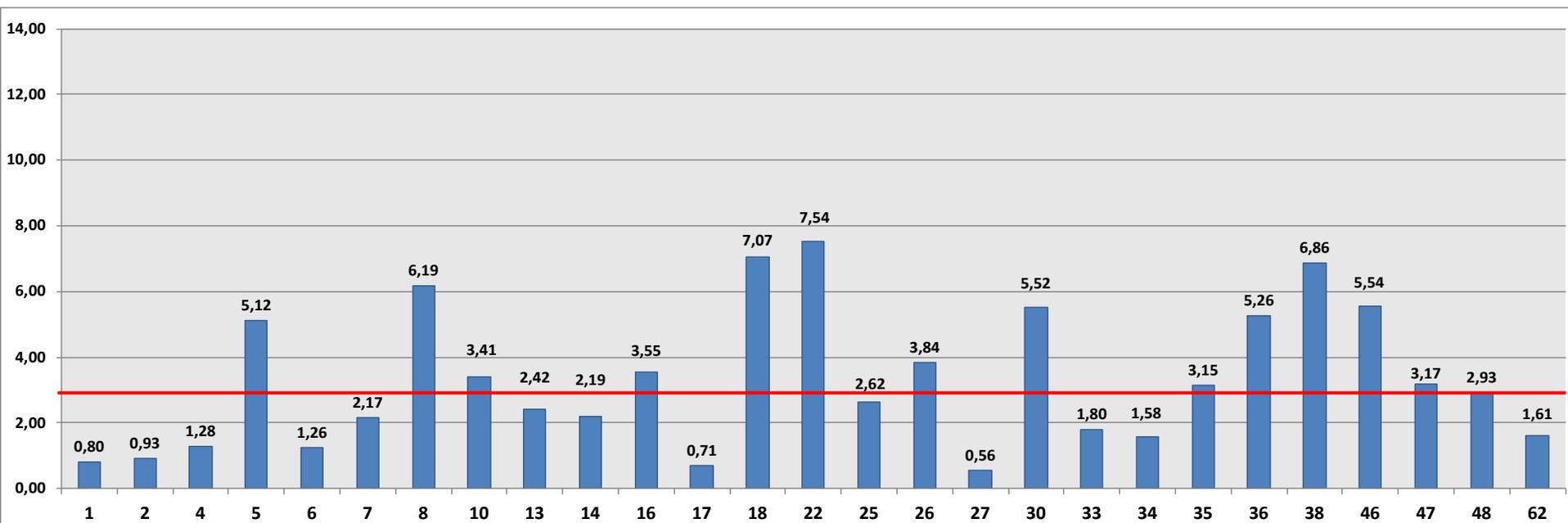


# *S. aureus*

## ADULTOS VERSUS NIÑOS HOSPITALIZADOS 2018

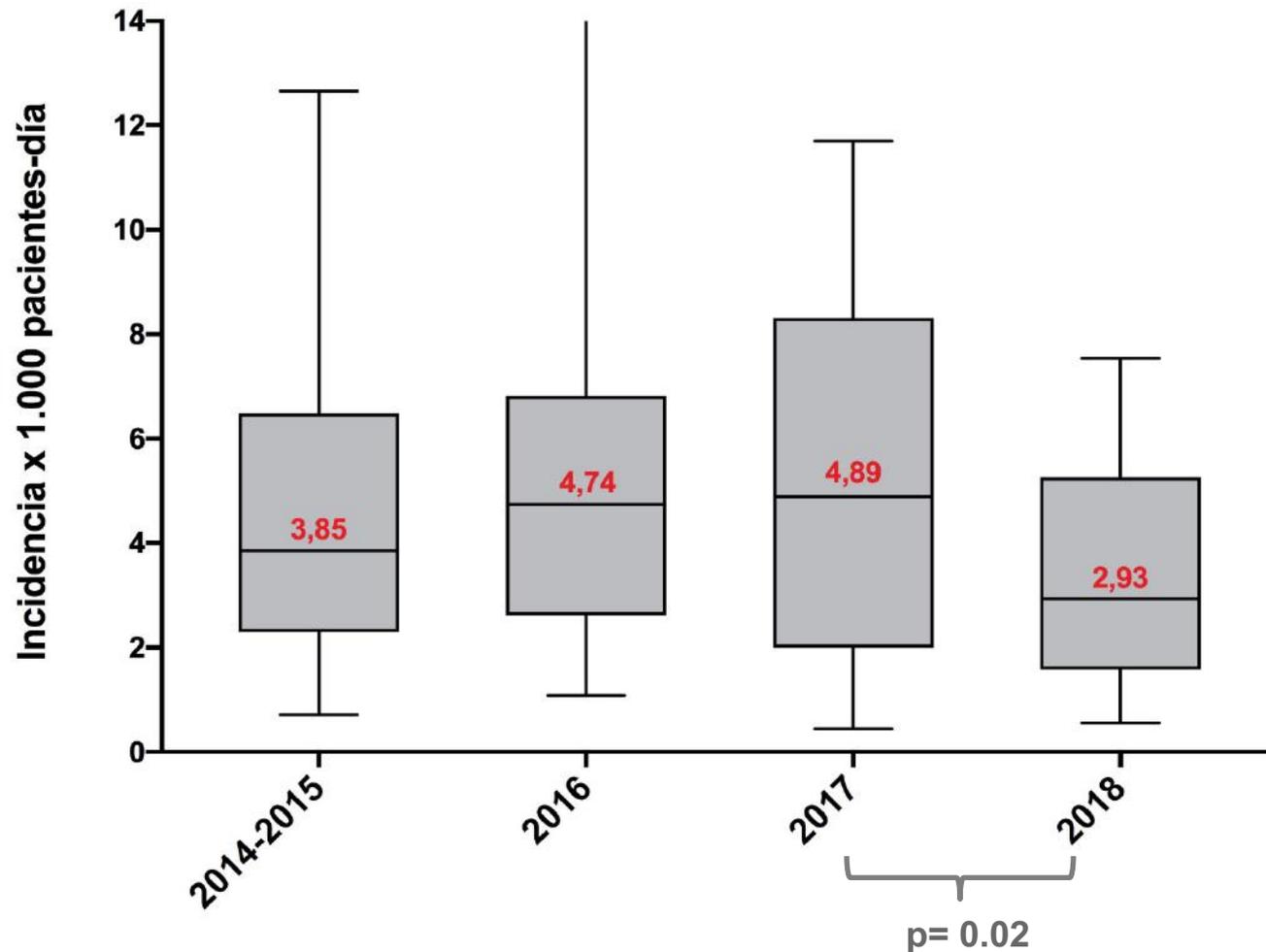


# Incidencia SAMR UCI adulto año 2018 (x 1.000 pacientes día)



Mediana (—) = **2,93** x 1.000 pacientes día

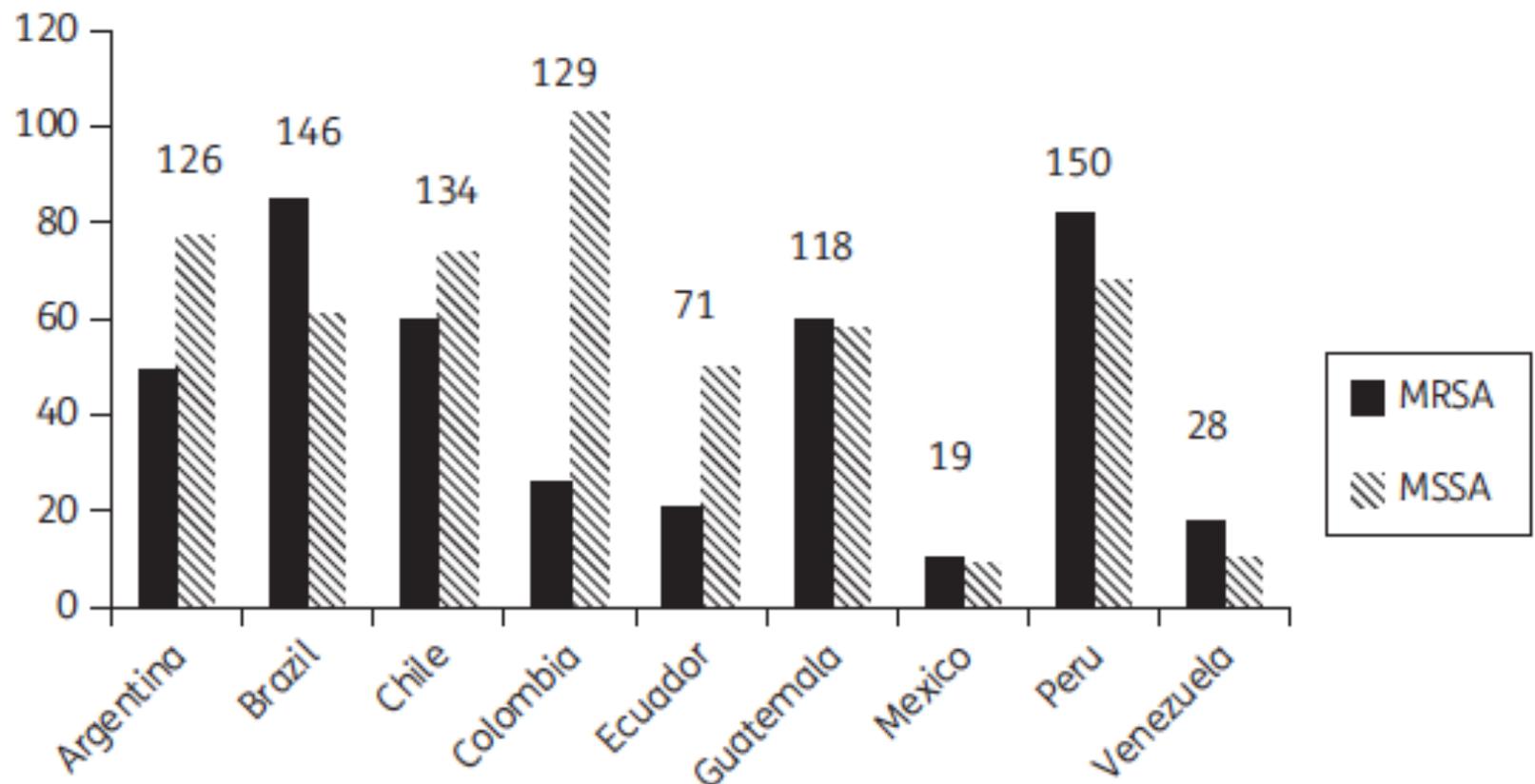
# Incidencia SAMR período 2014-2018 UPC Adulto

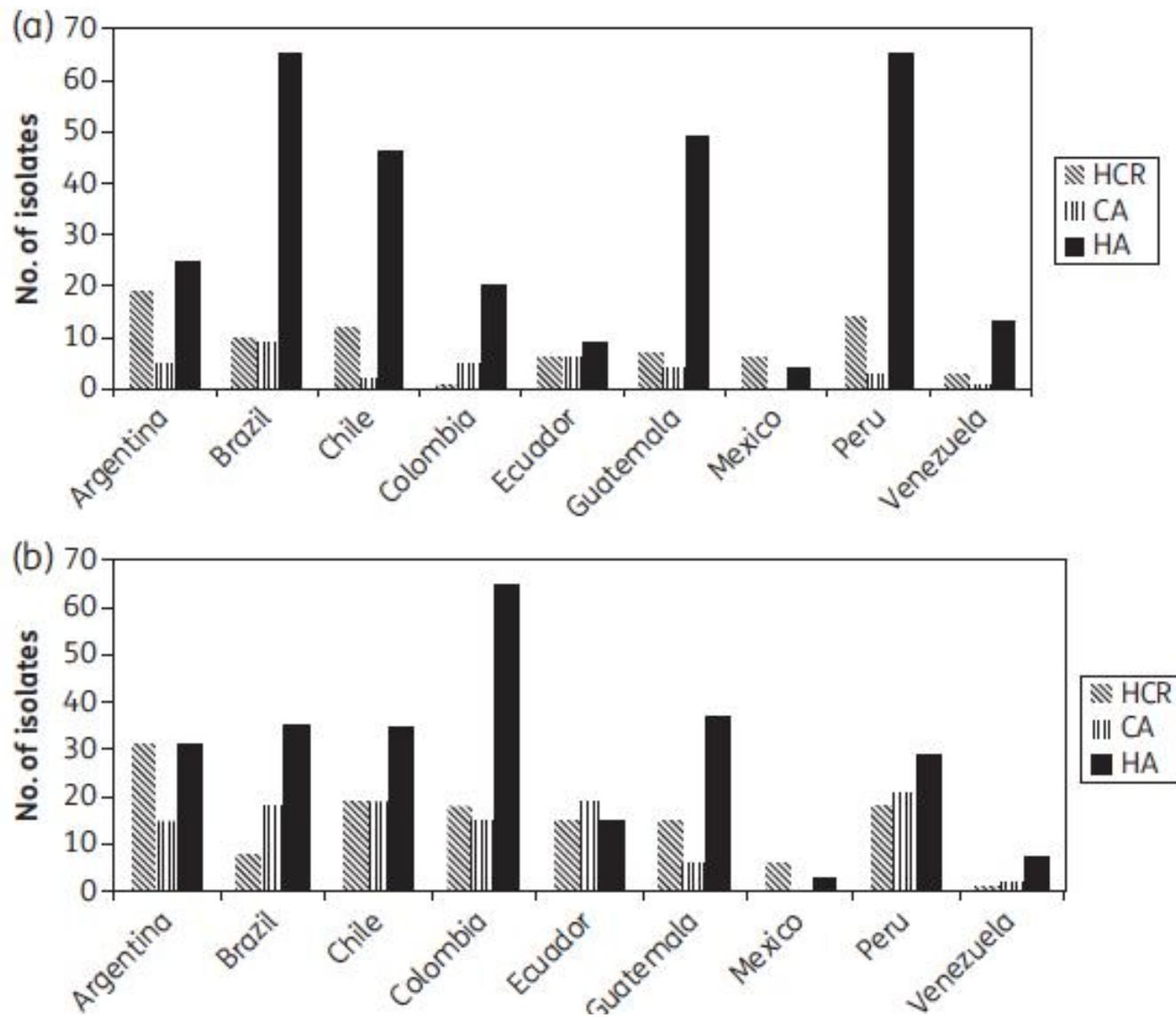


# Staphylococcus aureus bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study

Carlos Seas<sup>1\*</sup>, Coralith Garcia<sup>1</sup>, Mauro J. Salles<sup>2</sup>, Jaime Labarca<sup>3</sup>, Carlos Luna<sup>4</sup>, Carlos Alvarez-Moreno<sup>5</sup>, Carlos Mejía-Villatoro<sup>6†</sup>, Jeannete Zurita<sup>7</sup>, Manuel Guzmán-Blanco<sup>8</sup>, Eduardo Rodríguez-Noriega<sup>9</sup>, Jinnethe Reyes<sup>10</sup>, Cesar A. Arias<sup>10,11</sup>, Cesar Carcamo<sup>12</sup> and Eduardo Gotuzzo<sup>1</sup> on behalf of the Latin American Working Group on Antimicrobial Resistance‡

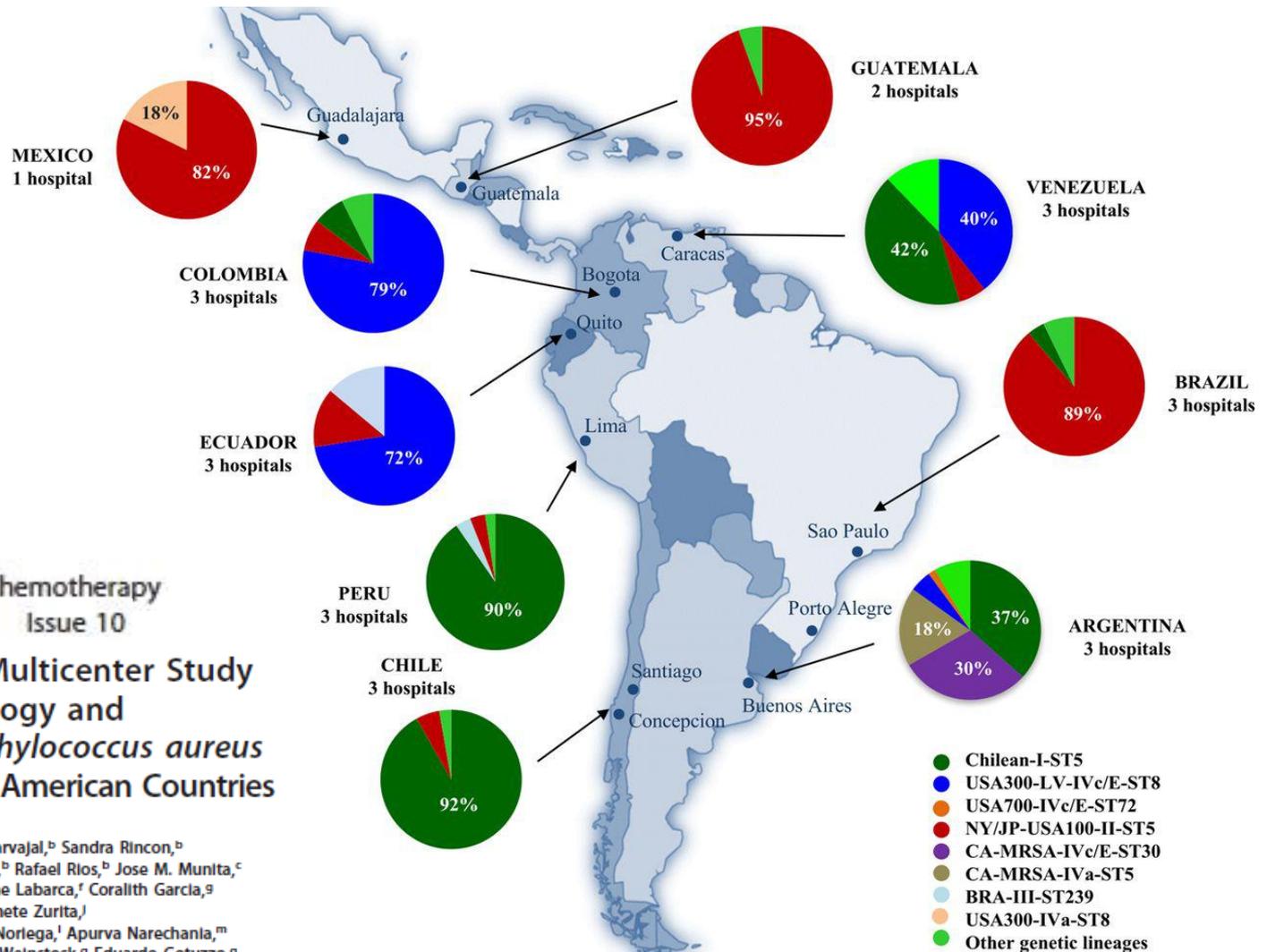
*J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 212–222





**Figure 3.** Place of acquisition of *S. aureus*-BSIs by country. (a) MRSA and (b) MSSA. HCR, healthcare associated; CA, community associated; HA, hospital associated.

# Distribución de clones SAMR en LA



Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
 October 2017 Volume 61 Issue 10

## A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries

Cesar A. Arias,<sup>a,b</sup> Jlnnethe Reyes,<sup>b</sup> Lina Paola Carvajal,<sup>b</sup> Sandra Rincon,<sup>b</sup> Lorena Diaz,<sup>b</sup> Diana Panesso,<sup>a,b</sup> Gabriel Ibarra,<sup>b</sup> Rafael Rios,<sup>b</sup> Jose M. Munita,<sup>c</sup> Mauro J. Salles,<sup>d</sup> Carlos Alvarez-Moreno,<sup>e</sup> Jalme Labarca,<sup>f</sup> Corallith Garcia,<sup>g</sup> Carlos M. Luna,<sup>h</sup> Carlos Mejia-Villatoro,<sup>i</sup> Jeannete Zurita,<sup>j</sup> Manuel Guzman-Blanco,<sup>k</sup> Eduardo Rodriguez-Norlega,<sup>l</sup> Apurva Narechanla,<sup>m</sup> Laura J. Rojas,<sup>n</sup> Paul J. Planet,<sup>m,o,p</sup> George M. Weinstock,<sup>q</sup> Eduardo Gotuzzo,<sup>g</sup> Carlos Seas<sup>g</sup>



# Variantes

Oxacilino resistencia

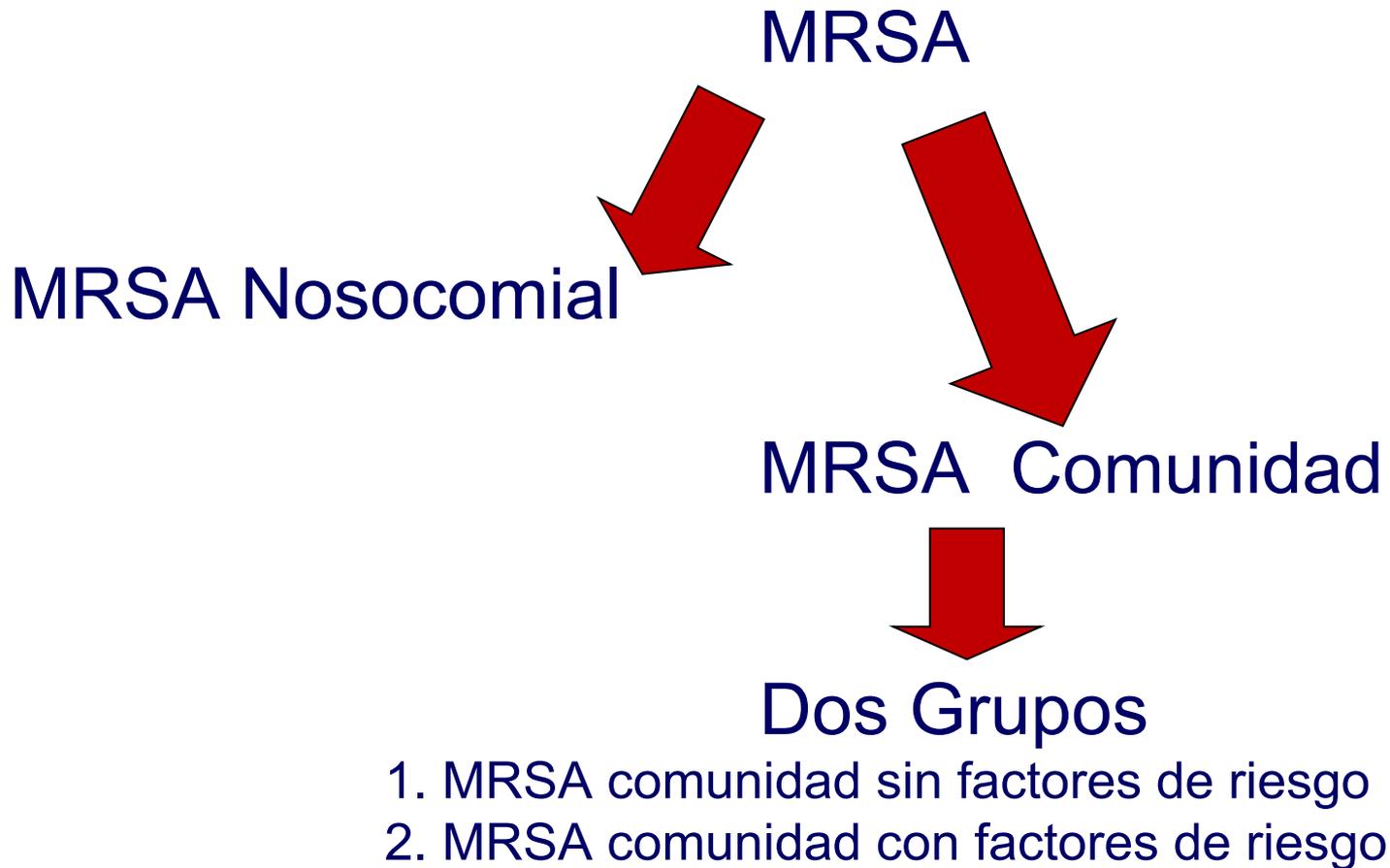
- BORSA
- SAMR Comunitario

Vancomicina/Glicopéptido resistencia

- hVISA -VISA
- V/GRSA

# MRSA

## Comunidad vs Nosocomial



# MRSA

## Comunidad vs Nosocomial

- Factores de riesgo pacientes
- Susceptibilidad antibiótica
- Background genético– *spa* type or MLST
- Factores virulencia - enfermedad – toxinas
- Tipo *SCCmec*

# MRSA Comunidad

## PROTOTIPO

- Cepa North Dakota MW2 – secuenciada
- Tipo SCCmec - Type IV
- PFGE, MLST, *spa* Typing – “NUEVO” MRSA → USA 300
- Factor Leukocidin Panton-Valentine positivo
- Enterotoxinas C y H

# CA-MRSA Perfil susceptibilidad

Antibiótico	MSSA	MRSA	CA-MRSA
Oxacilina	S	R	R
Cotrimoxazol	S	S	S
Rifampicina	S	S	S
Vancomicina	S	S	S
Ciprofloxacino	S	R	S
Eritromicina	S	R	S
Clindamicina	S	R	S

# Perfil de susceptibilidad

## MRSA Comunidad

### Susceptibilidad

Resistencia Mono-  $\beta$ -lactámico

Ganancia de resistencia secuencial en el tiempo

Eritromicina

Clindamicina

Fluoroquinolonas

# SAMS: cloxacilina o cefazolina

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## The Cefazolin Inoculum Effect Is Associated With Increased Mortality in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia

William R. Miller,<sup>1,2</sup> Carlos Seas,<sup>6</sup> Lina P. Carvajal,<sup>4</sup> Lorena Diaz,<sup>1,4</sup> Aura M. Echeverri,<sup>4</sup> Carolina Ferro,<sup>4</sup> Rafael Rios,<sup>4</sup> Paola Porras,<sup>4</sup> Carlos Luna,<sup>5</sup> Eduardo Gotuzzo,<sup>6</sup> Jose M. Munita,<sup>1,3</sup> Esteban Nannini,<sup>8</sup> Cesar Carcamo,<sup>4</sup> Jinneth Reyes,<sup>1,4</sup> and Cesar A. Arias<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Center for Antimicrobial Resistance and Microbial Genomics, <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, and <sup>3</sup>Department of Microbiology and Molecular Genetics, UTHealth McGovern Medical School, Houston, Texas; <sup>4</sup>Molecular Genetics and Antimicrobial Resistance Unit and International Center for Antimicrobial Resistance, Universidad El Bosque, Bogota, Colombia; <sup>5</sup>Pulmonary Division, Department of Medicine, Jose de San Martin Hospital, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; <sup>6</sup>Hospital Cayetano Heredia and Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru; <sup>7</sup>Genomics and Resistant Microbes (GeRM) group, Clinica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile; <sup>8</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

**Background.** Recent studies have favored the use of cefazolin over nafcillin for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia. The clinical influence of the cefazolin inoculum effect (CzIE) in the effectiveness of cephalosporins for severe MSSA infections has not been evaluated.

**Methods.** We prospectively included patients from 3 Argentinian hospitals with *S. aureus* bacteremia. Cefazolin minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined at standard ( $10^5$  colony-forming units [CFU]/mL) and high ( $10^7$  CFU/mL) inoculum. The CzIE was defined as an increase of MIC to  $\geq 16$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  when tested at high inoculum. Whole-genome sequencing was performed in all isolates.

**Results.** A total of 77 patients, contributing 89 MSSA isolates, were included in the study; 42 patients (54.5%) had isolates with the CzIE. In univariate analysis, patients with MSSA exhibiting the CzIE had increased 30-day mortality ( $P = .034$ ) and were more likely to have catheter-associated or unknown source of bacteremia ( $P = .033$ ) compared with patients infected with MSSA isolates without the CzIE. No statistically significant difference between the groups was observed in age, clinical illness severity, place of acquisition (community vs hospital), or presence of endocarditis. The CzIE remained associated with increased 30-day mortality in multivariate analysis (risk ratio, 2.65; 95% confidence interval, 1.10–6.42;  $P = .03$ ). MSSA genomes displayed a high degree of heterogeneity, and the CzIE was not associated with a specific lineage.

**Conclusions.** In patients with MSSA bacteremia where cephalosporins are used as firstline therapy, the CzIE was associated with increased 30-day mortality. Clinicians should be cautious when using cefazolin as firstline therapy for these infections.

**Keywords.** cephalosporins; endocarditis; inoculum effect; methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

# SAMS: cloxacilina o cefazolina

## Cefazolina

- Bacteriemias no complicadas
- Remoción del foco
- Sin E.I. documentado
- PK/PD optimizada  
(6 gramos/día)

## Cloxacilina

- Bacteriemias complicadas
- Alto inóculo - foco no drenado
- E.I. documentado a cefazolina

# SAMR

- Vancomicina
- Linezolid
- Daptomicina



- Amplio espectro:
  - Tigeciclina, ceftaroline, ceftobiprole
- Investigación:
  - Telavancina, dalbavancina, oritabancina

# Linezolid

- Oxazolidinonas. Bacteriostático.
- Excelente biodisponibilidad IV y oral.
- Para IPPB no complicadas y Neumonía.
- Dosis de 400-600 mg cada 12 hrs IV.
- Efectos adversos. Síndrome Serotoninérgico.  
Citopenias.

# Daptomicina

- Lipopéptido. Bactericida.
- Aprobado para IPPB complicadas, Bacteriemia y E. infecciosa del lado derecho.
- 6 -12 mg/kg/día IV.
- No usar en Neumonía.
- Efectos adversos: miopatía, neuropatía periférica y neumonía eosinofílica.

# Agenda

- S. aureus MR (hospitalario)
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- **Enterococo resistente Vancomicina (ERV)**
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- Nuevos antibióticos
- Conclusiones

# Enterococcus resistente a vancomicina (VRE)

## CULTIVO AEROBICO (EN FRASCO DE HEMOCULTIVO)

---

Se observan Cocaceas gram positivas en pares  
Cocaceas gram positivas en cadenas  
a las 15.50 horas de incubacion

### RESULTADO CULTIVO AEROBICO:

Hubo desarrollo de Enterococcus faecium

Observaciones: Sensibilidad complementaria:

Linezolid : Sensible

Teicoplanina: Sensible

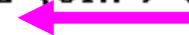


### CEPA: ENTEROCOCCUS EN IDENTIFICACION

FECHA ANTIBIOGRAMA: 19-11-2005

### DETERMINACION DE SENSIBILIDAD:

Vancomicina	: Resistente a Vancomicina (CIM $\geq$ 32 mcg/ml)
Gentamicina	: Resistente
Estreptomina	: Resistente
Ampicilina	: Resistente



# *Enterococcus* resistente a vancomicina

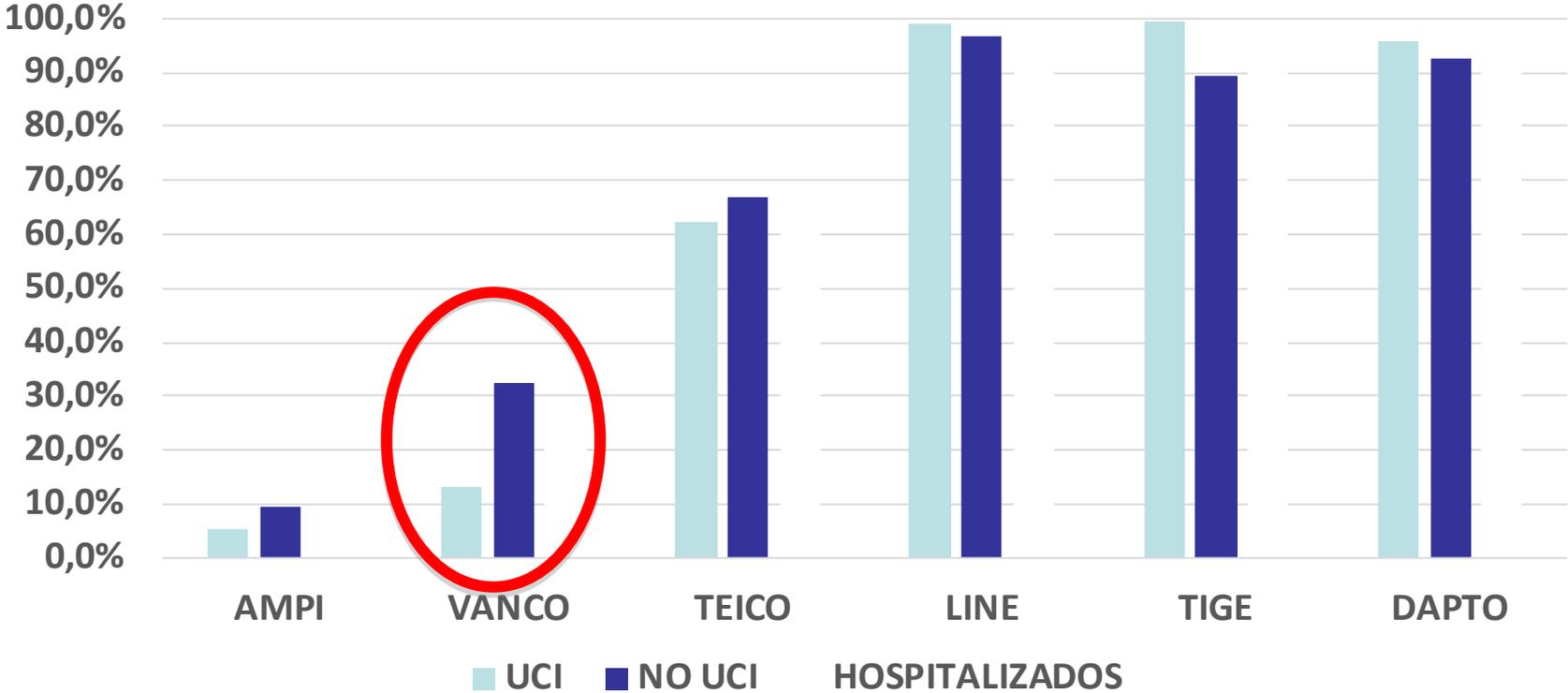
## Microbiología

- *E. faecium* y *E. faecalis*
- Mecanismo:
  - alteración sitio unión de vancomicina (terminal d-ala – d-ala)
- Gen:
  - Genes *vanA* y *vanB*. Son adquiridos y transferidos por conjugación, ya sea vía plásmidos o transposones conjugativos
- Susceptibilidad:
  - Multiresistencia. Resistente a penicilinas, aminoglicósidos y vancomicina.

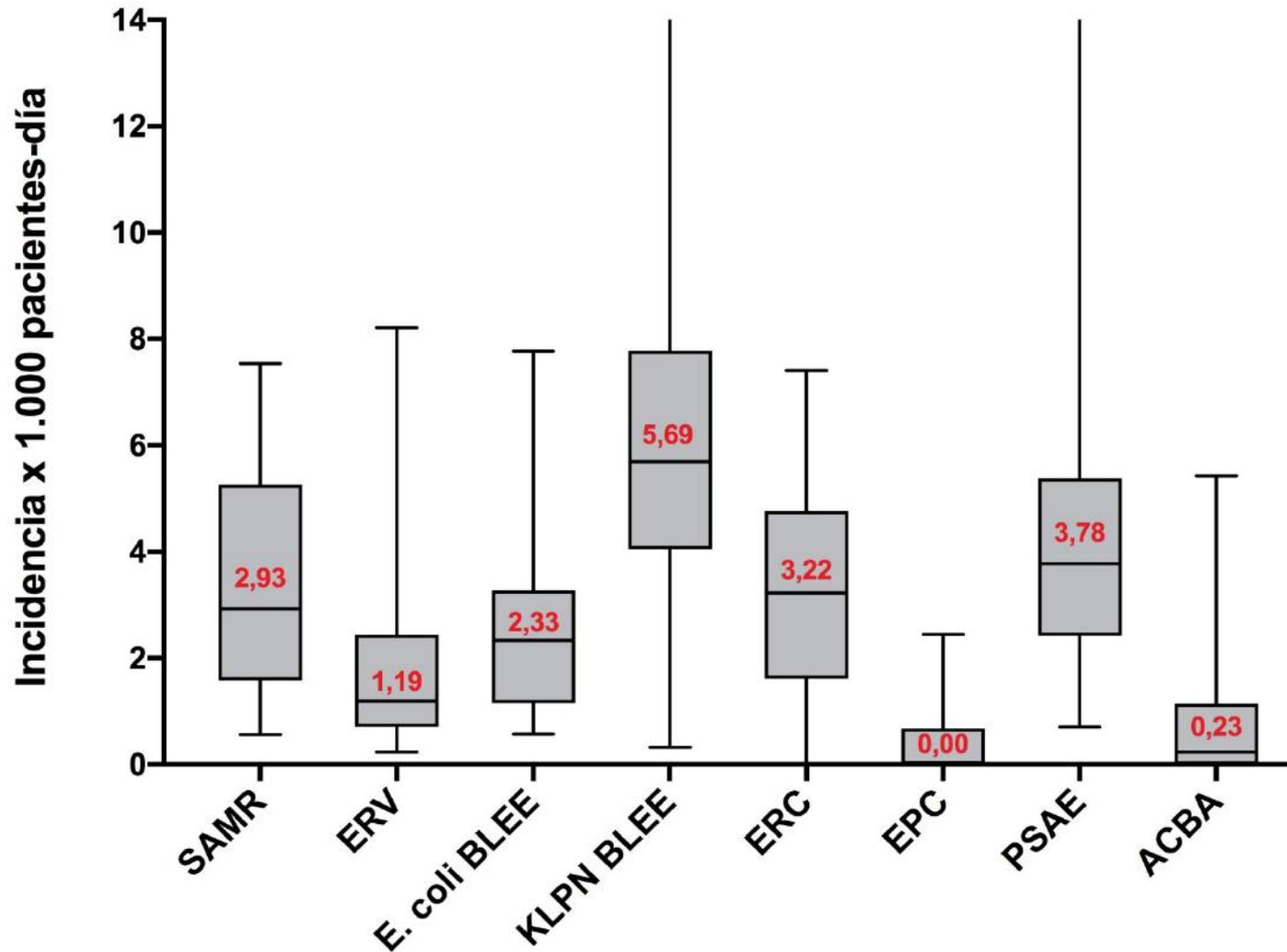
# Enterococcus spp. 2018

Etiquetas de fila	NO UPC		UPC	
	Adulto-mixto	Pediatrico	Adulto-mixto	Pediatrico
<b><i>E.faecalis</i></b>				
VANCOMICINA	99,1%	97,1%	99,0%	95,5%
TEICOPLANINA	99,2%	100,0%	99,1%	98,6%
LINE	98,8%	97,8%	99,1%	98,6%
DAPTO	98,9%	100,0%	98,8%	100,0%
TOT TESTEADO DAPTO	1045	70	426	102
TOT TESTEADO VANCO	2685	104	1073	156
<b><i>E.faecium</i></b>				
VANCOMICINA	33,3%	25,0%	18,3%	37,1%
TEICOPLANINA	82,4%	94,4%	75,6%	71,4%
LINE	98,5%	100,0%	98,3%	100,0%
DAPTO	98,8%	100,0%	99,2%	100,0%
TOT TESTEADO DAPTO	167	1	123	2
TOT TESTEADO VANCO	783	40	682	35

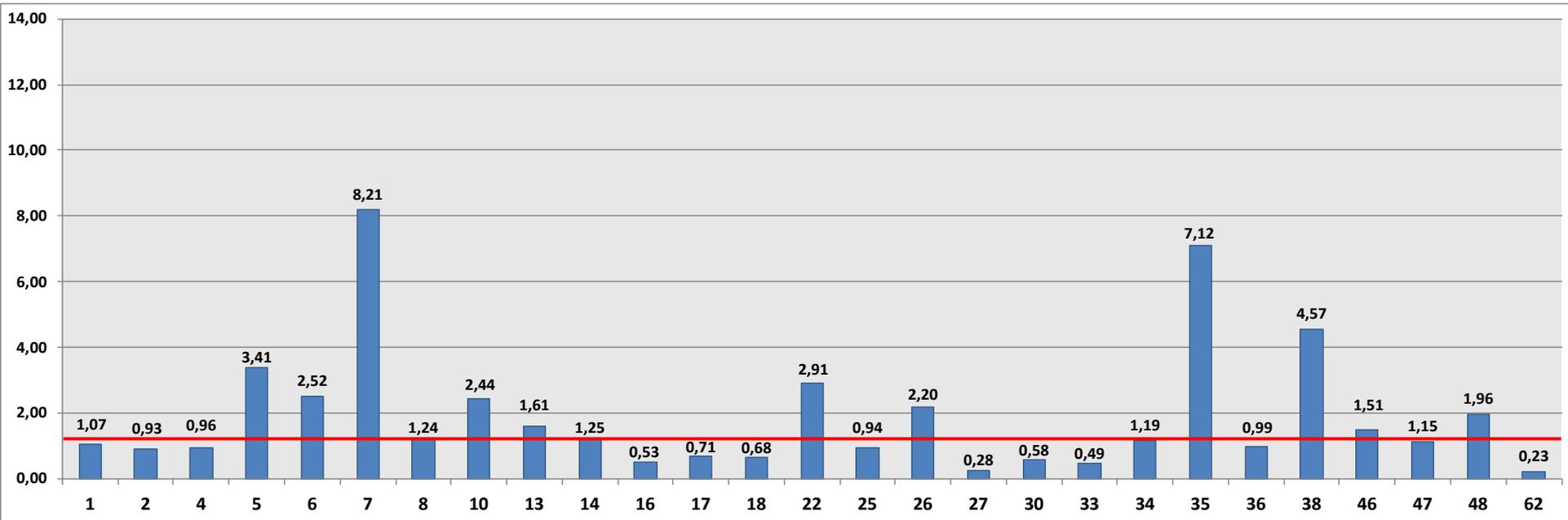
# Susceptibilidad (%) *Enterococcus faecium* en pacientes hospitalizados GCR AÑO 2015



# Consolidado incidencia UPC adulto año 2018 (x 1.000 pacientes-día)

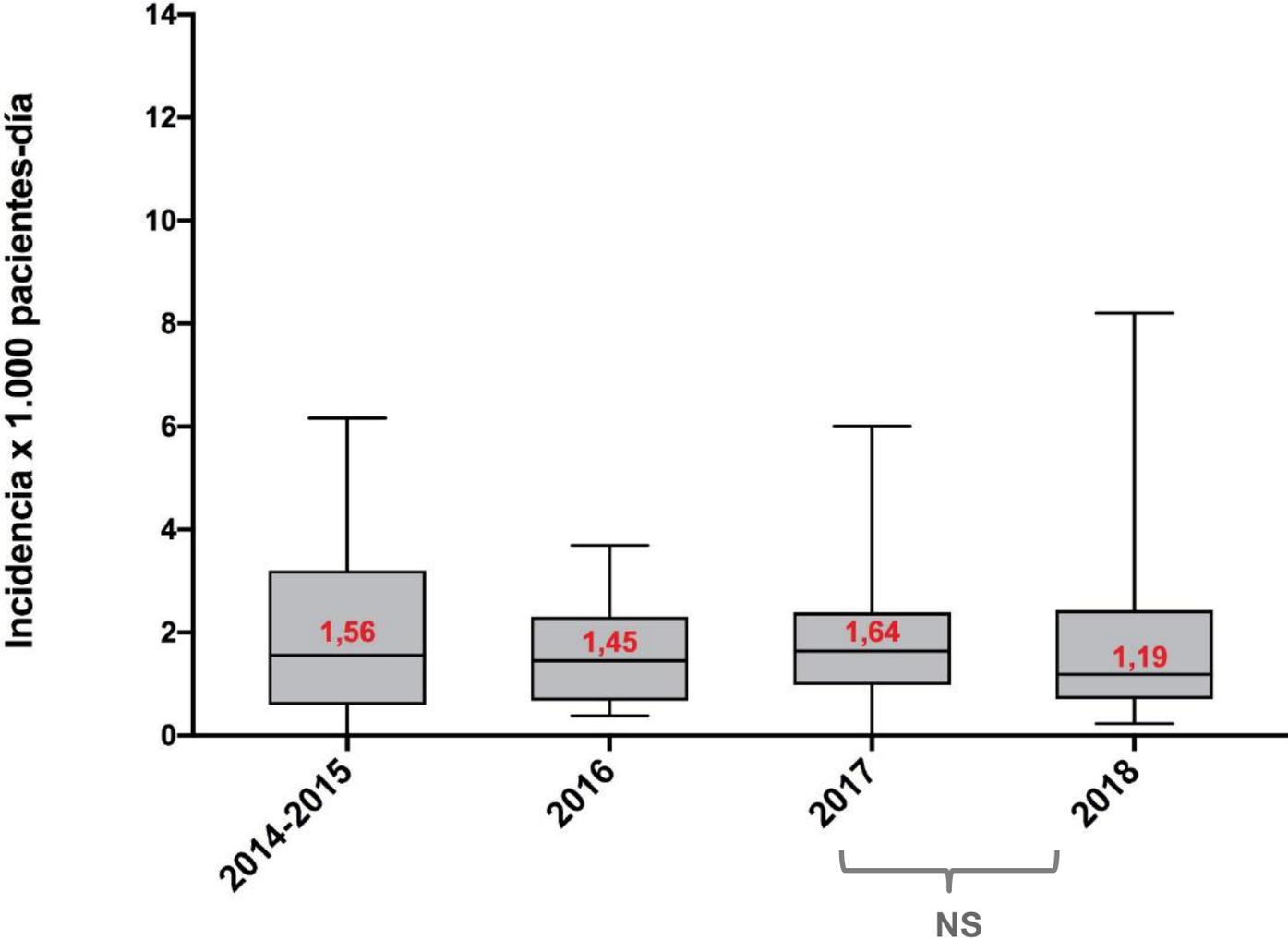


# Incidencia ERV UCI adulto año 2018 (x 1.000 pacientes día)



Mediana (—) = **1,19** x 1.000 pacientes día

# Incidencia ERV período 2014-2018 UPC Adulto



# VRE

- Teicoplanina (sólo Van B)
  - Linezolid
  - Daptomicina (dosis 10 -12 mg/kg/día IV)
- 

- Amplio espectro:
  - Tigeciclina (no VRE)
- Investigación:
  - telavancina, dalbavancina, oritabancina

# Agenda

- S. aureus MR (hospitalario)
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- Enterococo resistente Vancomicina (ERV)
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- **Nuevos antibióticos**
- Conclusiones

# Nuevos AB Gram positivos

- Telavancina: FDA aprobado 2009
- Ceftarolina : FDA aprobado 2010
- Tedizolid: estudios fase 3 completos
- Dalbavancina: estudios fase 3 completos
- Ceftobiprole: aprobado Europa, pero no FDA

# Ceftarolina Fosamil

- Cefalosporina anti – MRSA (con alguna act BGN)
- Dosis cada 12 hrs IV
- No inferioridad comparado con vancomicina/aztreonam en PPB
- CAP no inferioridad/superioridad comparado con ceftriaxona
- No precauciones de toxicidad

# Agenda

- S. aureus MR (hospitalario)
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- Enterococo resistente Vancomicina (ERV)
  - Epidemiología
  - Tratamiento actual
- Nuevos antibióticos
- Conclusiones

# CGP. Estado Actual

- La familia *S. aureus*
- *S. aureus* resistente oxacilina, no mayores cambios en epidemiología. Clon Chileno.
- Al parecer está disminuyendo su incidencia globalmente.
- Solo hay casos esporádicos *S. aureus* MR comunitario
- *Enterococcus* resistente vancomicina permanece estable. Incidencia variable según hospital.

**MUCHAS GRACIAS**

**PREGUNTAS**