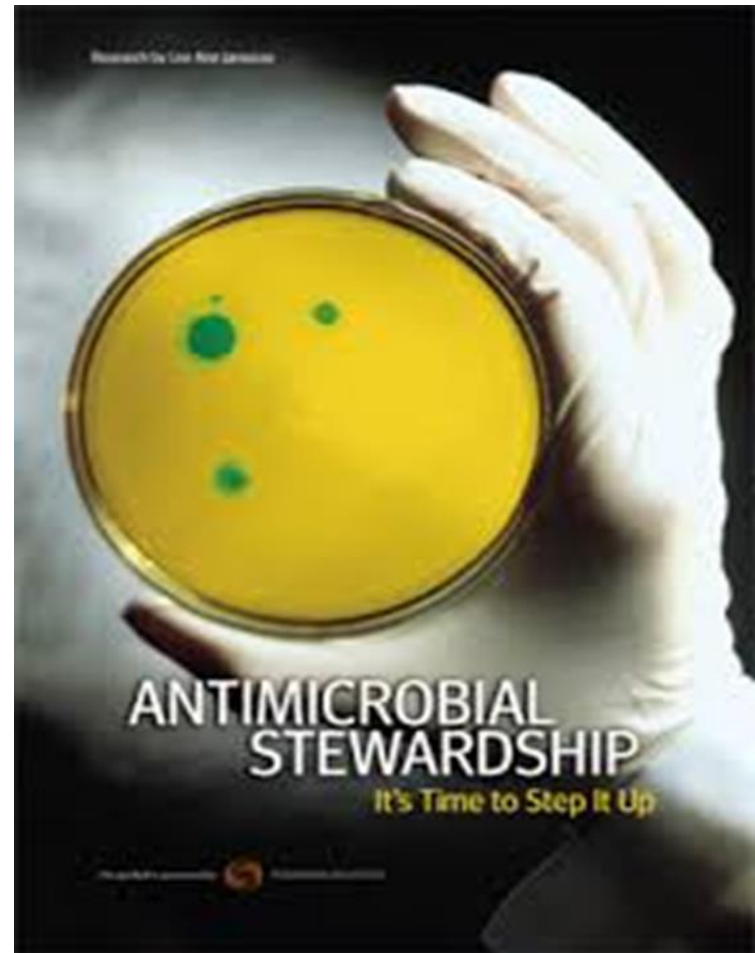


El Rol del Laboratorio de Microbiología dentro de un programa PROA

Maria Virginia Villegas,
MD. MSc,
FIDSA,ESCMID fellow
Asesora Científica Área de
Resistencia Bacteriana e
infección Nosocomial
CIDEIM
Profesora Adjunta
Universidad El Bosque
mariavirginia.villegas@gmail.com



CONFLICTOS DE INTERES

Grants y/o honorarios de:

- MSD
- Pfizer
- Zambon
- West
- Biomeriux
- Merck Colombia
- OpGen

Antimicrobial Stewardship Core Team



Objetivos de la charla

Mostrar 2 puntos fundamentales que aporta el laboratorio de microbiología en conjunto con el comité de infecciones para el éxito de un programa PROA

- 1. Interpretación del Antibiograma con pies de nota para ayudar en la elección adecuada del antibiótico**
2. WHONET para elaboración del reporte epidemiológico que ayudara en la elaboración de la Guía de antibióticos.

REPORTE DEL LABORATORIO

S.aureus

– Rifampicina	S
– Ampicillin	R
– Vancomicina	S
– Oxacilina	S
– TMP-SMX	S
– Cefazolina	S
– Gentamicin	S
– Levofloxacin	S

REGLA DE SUPRESION DE ANTIBIOTICOS

1. Si *S. aureus* es sensible a Oxacilina

No reportar Vancomicina, Quinolonas ni otros antibióticos no-betalactámicos .

PD: Reportar Oxacilina con un pie de nota que diga que puede usarse cualquier Beta-lactámico

2. Si el *S. aureus* es MRSA :

Reportar Vancomicina y las demás opciones terapéuticas como Linezolid, Daptomicina, Ceftaroline , Clindamicina y TMP-SMX

Reportar la CIM del SAMR

Reporte de SAMR y la CIM

Se reporta Vancomicina con un pie de nota que diga que :

1. Si la CIM es $\geq$ de 2 $\mu\text{gms/ml}$

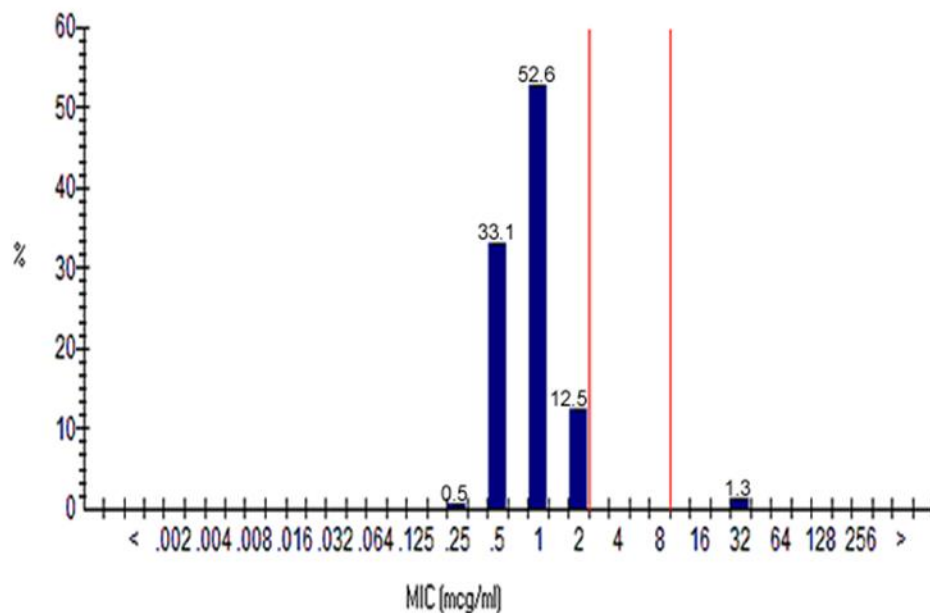
- Existe alto riesgo falla terapeutica (> 50 %) en infecciones severas /bacteremia con el uso de Vancomicina.

2. Si la CIM es $\geq$ 1 $\mu\text{gms/ml}$

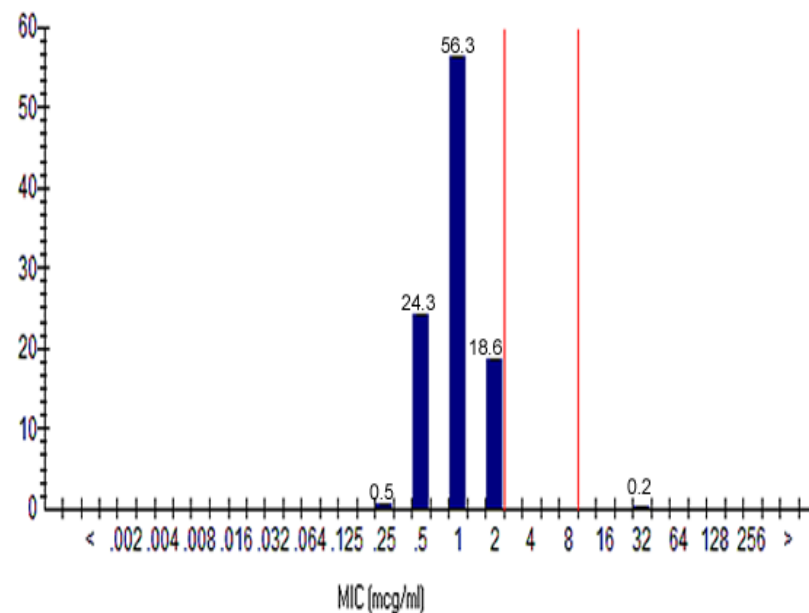
- El riesgo de falla terapéutica es menor y podría usarse Vancomicina con dosis de carga 25-30 mg/kg y luego 15 mg /kg cada 12 horas. Se requiere evaluar la respuesta terapéutica en 48 horas.
- Interconsulta a Infectología para definir el uso de linezolid, daptomicina, o ceftaroline entre otros , en Neumonias, Sepsis/shock séptico u otras patologías cuando hay contra indicación del uso de Vancomicina en SAMR

EJEMPLO DE LA DISTRIBUCION DE LA CIM PARA VANCOMICINA EN SAMR

Vancomicina



Vancomicina



REPORTE DEL LABORATORIO

P.aeruginosa

– Amikacin	S
– Gentamicina	R
– Ceftazidime	S
– Cefepime	S
– Imipenem	R
– Ciprofloxacin	S
– Meropenem	S
– Doripenem	S
– Pip/tazobactam	S

NOTA : Esta *P.aeruginosa* tiene cierre de OprD. Pueden usarse los otros antibioticos antipseudomona

REPORTE DEL LABORATORIO

P.aeruginosa

– Amikacin	S
– Gentamicina	R
– Ceftazidime	S
– Cefepime	S
– Imipenem	S
– Ciprofloxacin	S
– Meropenem	R
– Ceftolozane/tazo	S
– Pip/tazobactam	S

NOTA : Esta *P.aeruginosa* tiene activacion de la bomba de eflujo . Pueden usarse los otros antibioticos antipseudomona

REPORTE DEL LABORATORIO

P.aeruginosa

– Amikacin	S
– Gentamicina	R
– Ceftazidime	S
– Cefepime	S
– Imipenem	R
– Ciprofloxacin	S
– Meropenem	R
– Ceftazolidone/tazo	S
– Pip/tazobactam	S

Nota : Esta *P.aeruginosa* tiene cierre de OprD y activacion de la bomba de eflujo . Pueden usarse los otros antibioticos antipseudomona

REGLA DE SUPRESION DE ANTIBIOTICOS

Para *P.aeruginosa*:

- Reportar TODOS los antibioticos con actividad antipseudomona y las CIM de cada antibiotico.
- No reportar otras quinolonas cuando cipro es resistente (hay R cruzada).
- No reportar NINGUN antibiotico sin actividad para Pseudomona . Ejs :
ceftriaxone, cefotaxime, TMP-SMX,
amp/sulbact, ertapenem etc

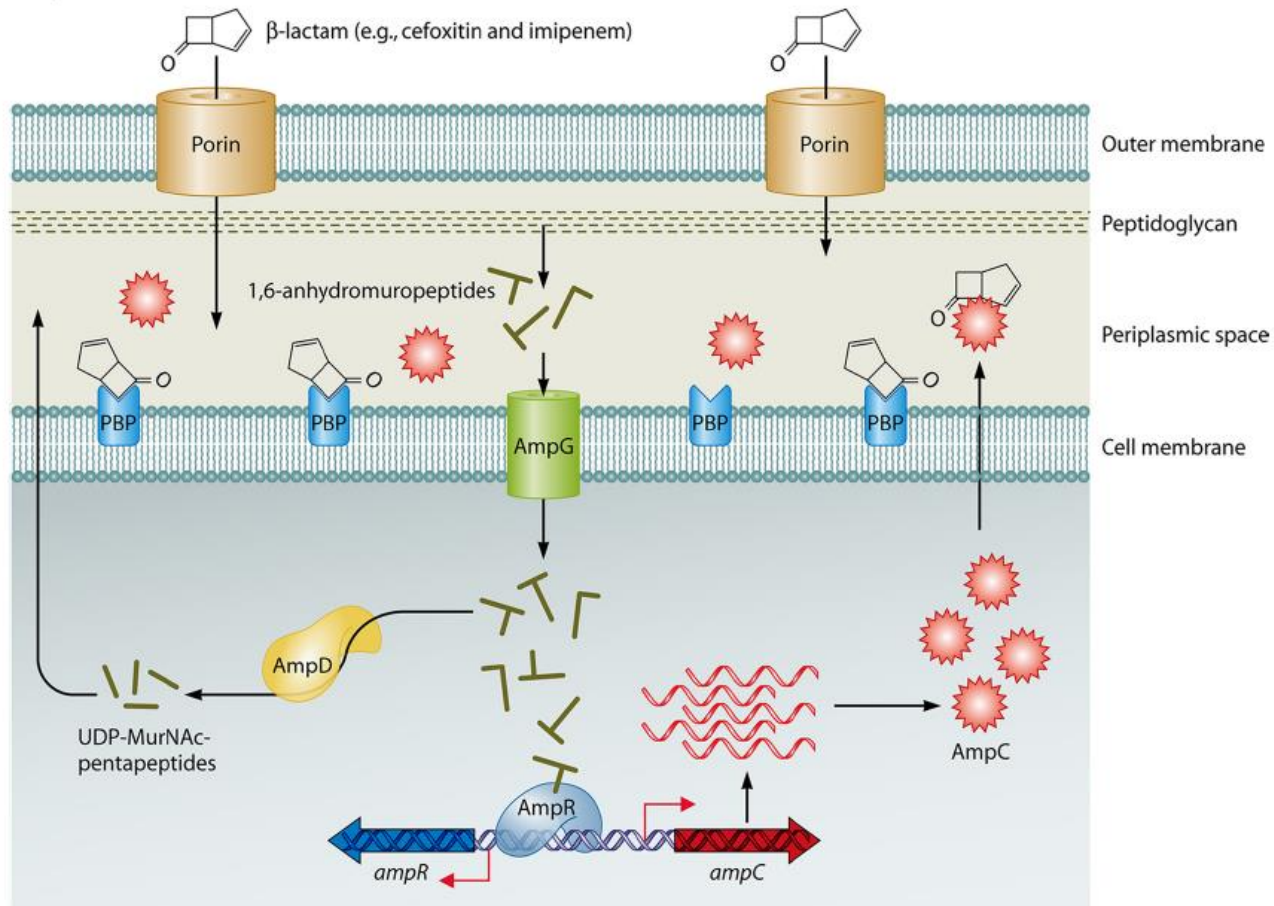
REPORTE DE LABORATORIO

Enterobacter cloacae

– Amikacina	S
– Ampicilina	R
– Cefazolina	R
– Ceftazidime	S
– Cefepime	S
– Ceftriaxone	S
– Gentamicin	S
– Levofloxacin	S

Expresión de *ampC* por acción de los β -lactámicos

B. β -lactam Induction



Selección de AmpC por uso de Cefalosporinas de 3ra generación

Chow JW et al. *Ann Intern Med*. 1991;115:585-590.

Selección de *Enterobacter* resistente con el uso de cefalosporinas de 3ra gen **20 %**

Mortalidad asociada a infección por *Enterobacter* multirresistente **32 %**

Kaye et al. *AAC* 2001, 45, 2628; Cosgrove et al. *Arch Intern Med* 2002, 162, 185

Selección de *Enterobacter* resistente con el uso de cefalosporinas de 3ra gen **63 %**

Mortalidad asociada a infección por *Enterobacter* multirresistente **26 %**

REGLA DE SUPRESION DE ANTIBIOTICOS

- No informar al MD en bacteremias/sepsis o infecciones severas ninguna cefalosporina de tercera generacion ni Inhibidor de Beta-lactamasa por mayor hidrolisis y falla terapeutica.
- Reportar SIEMPRE carbapenems (especialmente Ertapenem), tigeciclina (No para monoterapia : especialmente en bacteremia ni neumonia , considerar para desescalar, alergicos a B-lactamicos), cipro (ITU, piel) y cefepime (si hay riesgo de Pseudomona).

REPORTE DEL LABORATORIO

Klebsiella pneumoniae

– Amikacin	S
– Ampicillin	R
– Cefazolin	R
– Ceftazidime	R
– Cefepime	S
– Ceftriaxone	R
– Ertapenem	S
– Meropenem	S
– Levofloxacin	S
– Pip/tazobactam	S

REGLA DE SUPRESION DE ANTIBIOTICOS

1. Incluir Test de BLEE de rutina en *Klebsiella*, *E.coli* y *Proteus*.

- Existe una alta mortalidad (40 %) con tto inapropiado.
- La escogencia terapeutica es diferente si se trata de BLEE (monoterapia con carbapenem) vs KPC (terapia combinada)
- BLEE (+) debe obligar a reportar RESISTENCIA cruzada con TODAS las cefalosporinas de 3ra generacion y Aztreonam para evitar fallas terapeuticas.

2. Ademas :

Bloquear Pip/taz y Cefepime para ser usadas solo en condiciones clinicas seleccionadas (Infectologo)

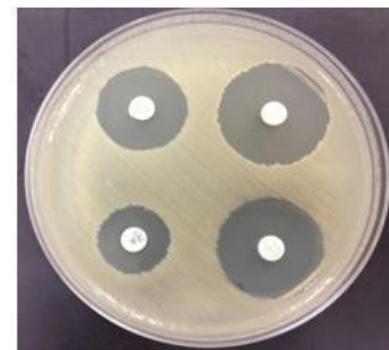
REPORTE DEL LABORATORIO

Klebsiella pneumoniae

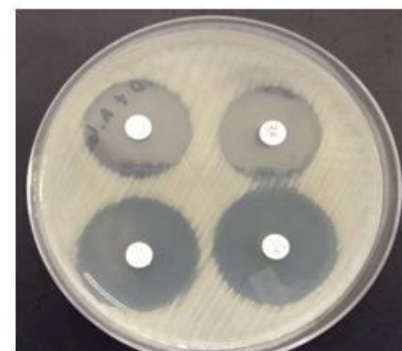
– Amikacin	S
– Tigeciclina	S
– Cefazolin	R
– Ceftazidime	R
– Cefepime	R
– Ceftriaxone	R
– Ertapenem	R
– Meropenem	S/R
– Levofloxacin	S/R
– Pip/tazobactam	R

CEPA *K. pneumoniae*

Antibióticos	CIDEIM		
	MBD	VITEK 087	VITEK 087
Amikacina	≤ 8	≤ 2	≤ 2
Ampi-sulbactam		≥ 32	≥ 32
Cefalotina			
Ceftriaxona	>16	>64	>64
Ceftazidime	8	8	8
Cefotaxime	>16		
Cefepime	8	2	2
Aztreonam	16	16	16
Pip-tazo	128/4	≥ 128	≥ 128
Ertapenem	0,25	≤ 0.5	≤ 0.5
Imipenem	0,25	≤ 1	≤ 1
Meropenem	0,25	≤ 0.25	≤ 0.25
Doripenem	0,25		
Ciprofloxacina	2	1	1
BLEES		POS	POS
THM			
PCR PARA KPC			



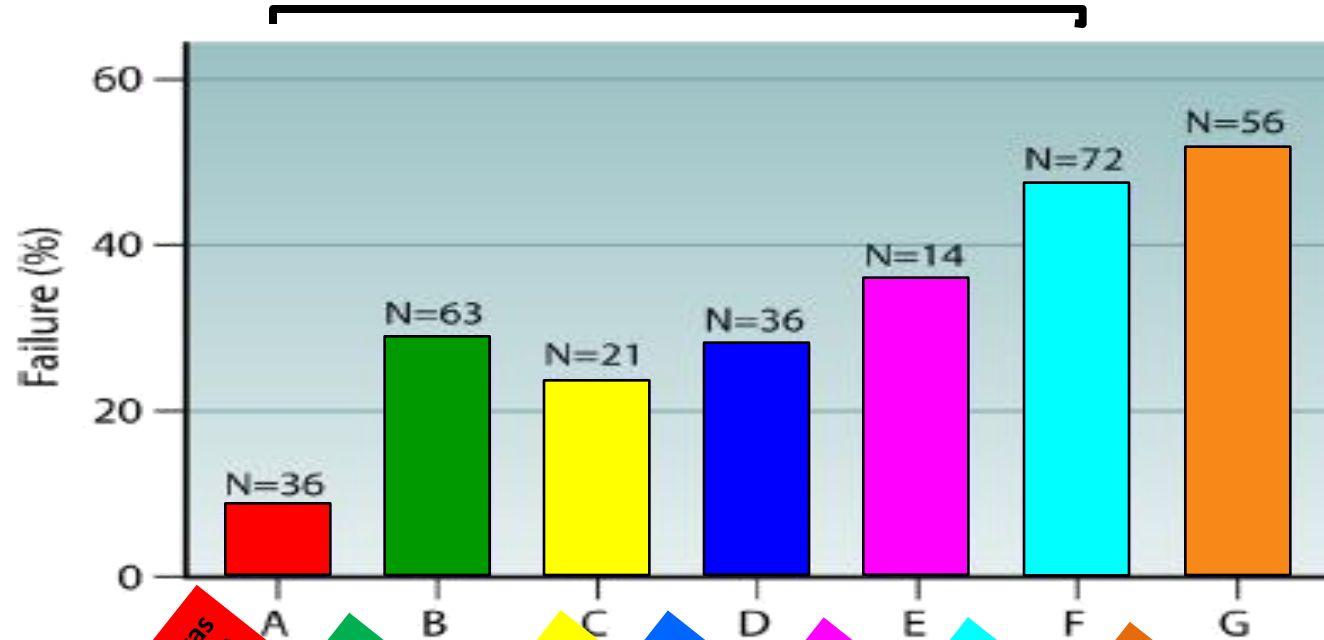
(A) cefotaxime-cefotaxime-acido clavulanico
ceftazidime-ceftaxidime-acido clavulanico



(B) cefotaxime+ acido fenilboronico -
cefotaxime-acido clavulanico+ acido
fenilboronico - ceftazidime + acido
fenilboronico - ceftaxidime-acido clavulanico +
acido fenilboronico.

[] final 600 ug/mL

Desenlace de infecciones causadas por *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas, según tratamiento escogido.



Terapia combinada con ≥2 drogas activas
(1 de ellas un carbapenem)

Terapia combinada con ≥2 drogas activas
(Sin incluir algun carbapenem)

Monoterapia con un aminoglucósido

Monoterapia con un carbapenem

Monoterapia con Tigeciclina

Monoterapia con Colistina

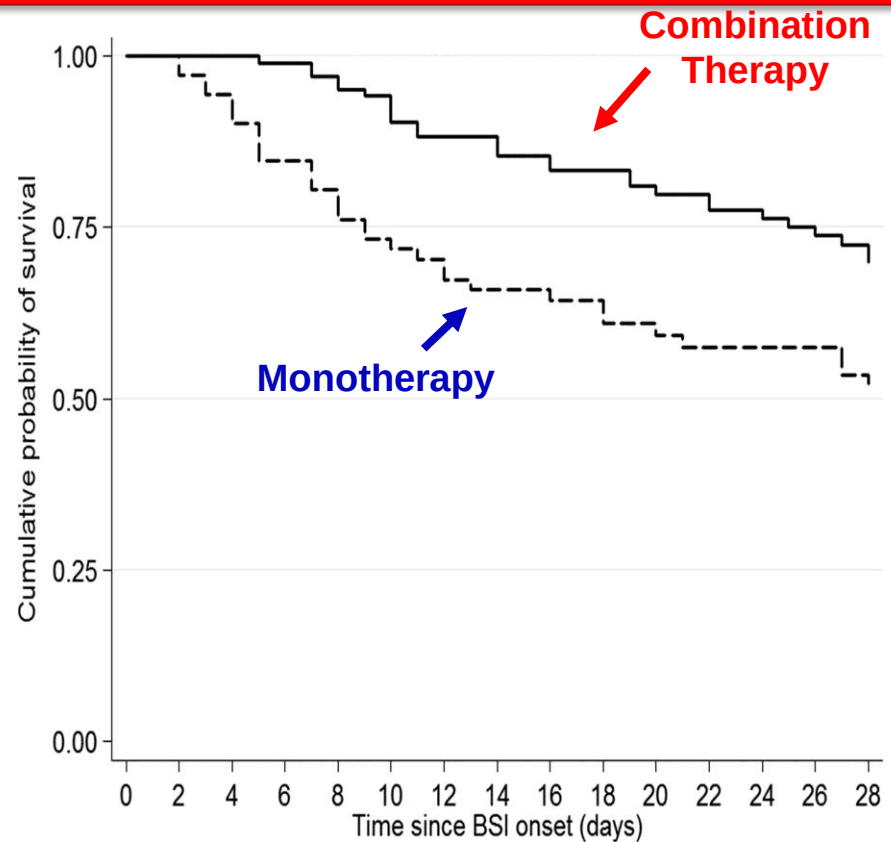
Terapia inapropiada

Conclusión:

A fue superior a B, E, F y G
G fue inferior a B, C y D

Klebsiella pneumoniae productora de KPC causante de bacteremia : El rol de los carbapenems

- Significantly higher mortality rate with monotherapy than combination therapy:
44.4% vs 27.2%; $p = 0.018$
- **Lowest mortality rate (19.3%) with carbapenem-containing combinations**
- Combination therapy strongly associated with survival (hazard ratio of death = 2.08; 95% CI, 1.23 to 3.51; $P = 0.006$)

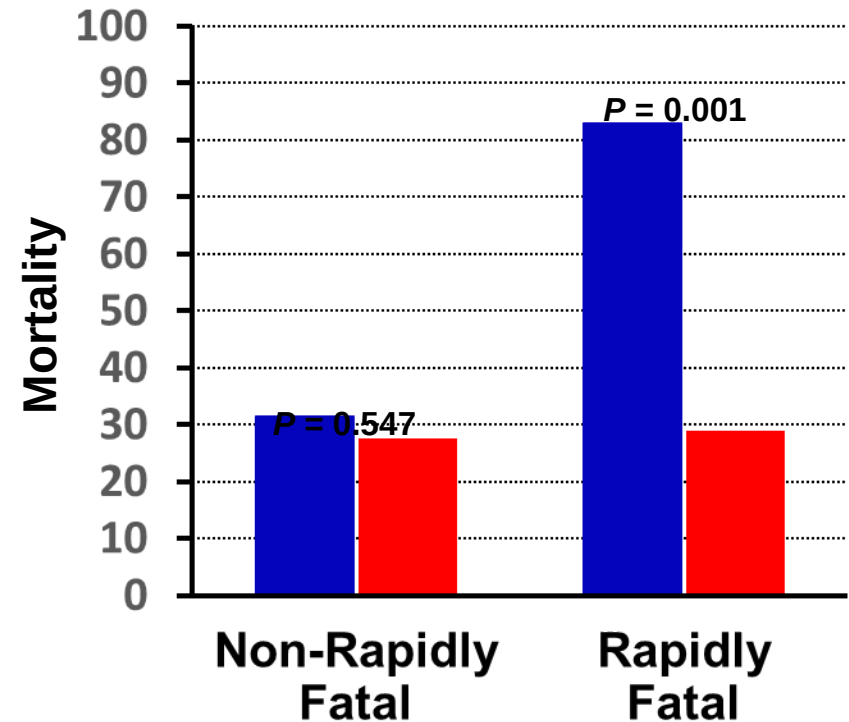
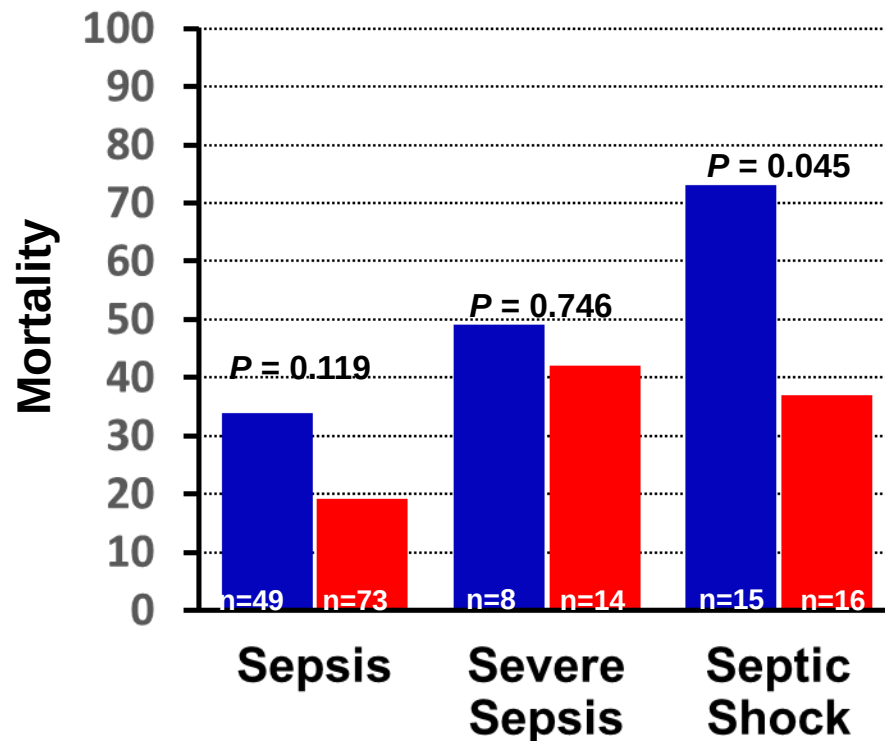


Klebsiella pneumoniae productora de KPC causante de bacteremia

Rol de los carbapenems

Blue Bars = Monotherapy

Red Bars = Combination Therapy



Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?

G. L. Daikos¹ and A. Markogiannakis²

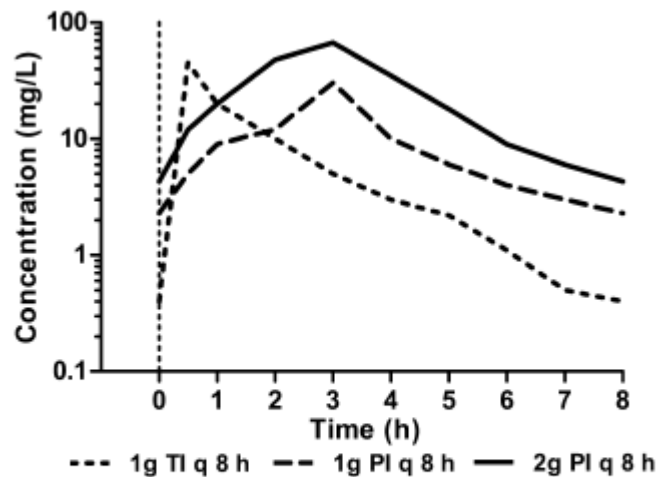


FIG. 1. Simulated concentration–time profiles of three different dosing regimens of meropenem. TI, traditional 30-min infusion; PI, prolonged 3-h infusion. Adapted from [35,45,47].

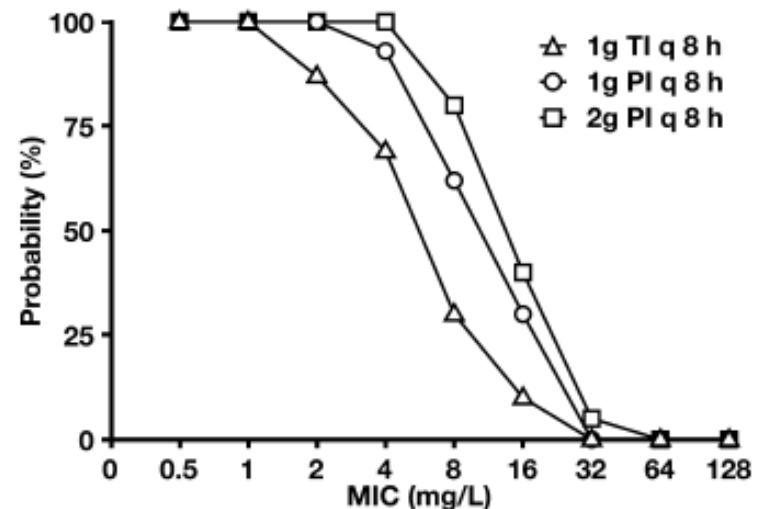


FIG. 2. Simulated target attainment probabilities for 50% time above the MIC (50% $T > \text{MIC}$) of three different regimens of meropenem. TI, traditional 30-min infusion; PI, prolonged 3-h infusion. Adapted from [36].

REGLA DE SUPRESION DE ANTIBIOTICOS

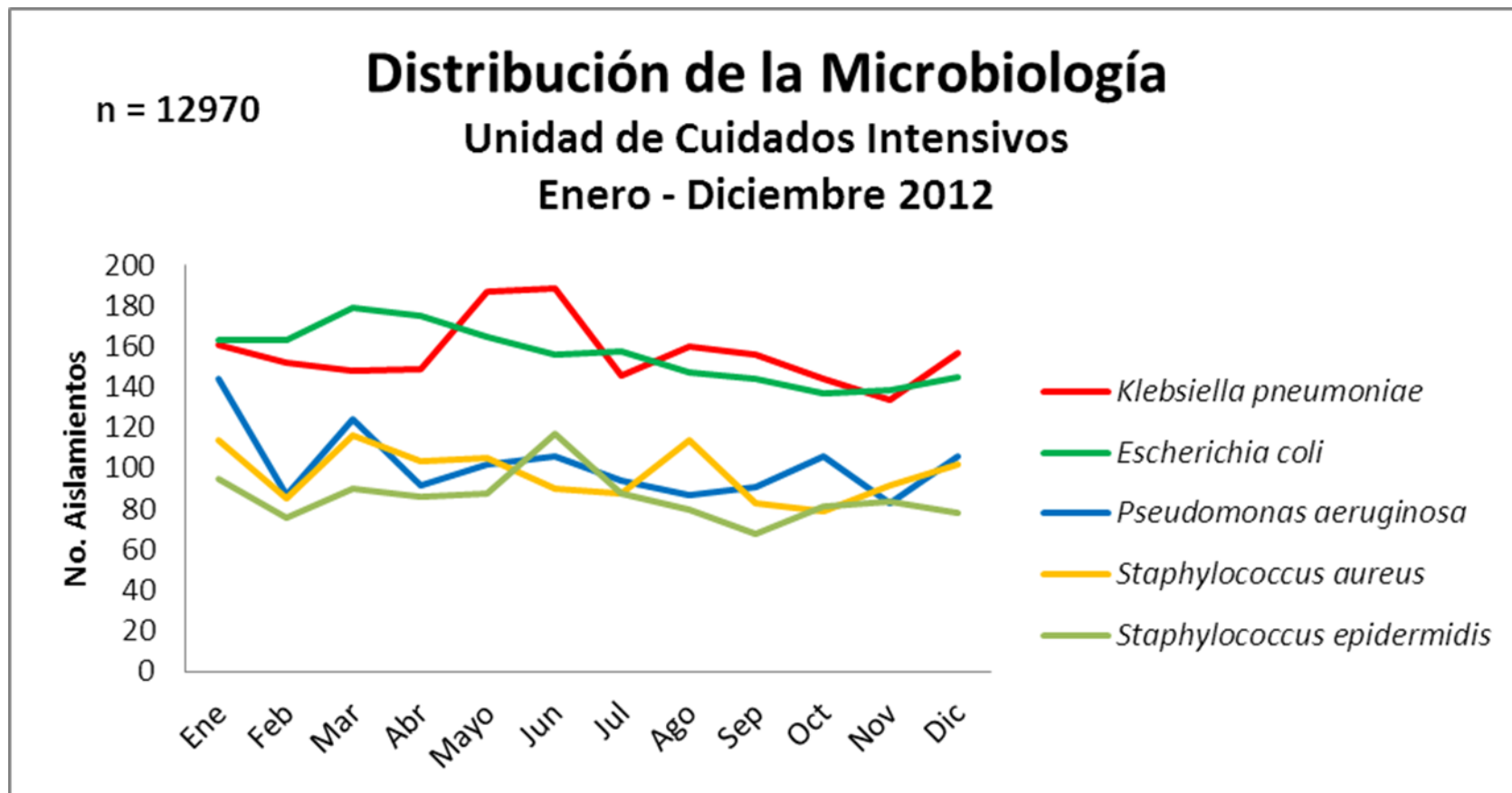
- Cuando existe el riesgo de una carbapenemasa, hacer prueba confirmatoria (la que tenga disponible).
- Si el test para carbapenemasas es (+) considerar que :
- Sensibilidad del antibiotico **no predice** buena respuesta terapeutica.
- Se deben reportar las CIM de la bacteria frente a carbapenems
- La evidencia hasta ahora demuestra que **terapia combinada** es **SUPERIOR** a **monoterapia** aunque el antibiograma reporte sensibilidad.
- Reportar que al ser una bacteria MDR se deben activar barreras de contacto
- Interconsulta con infectologia

Objetivos de la charla

Mostrar 2 puntos Fundamentales que aporta el laboratorio de microbiología en conjunto con el comité de infecciones para el éxito de un programa de AMS

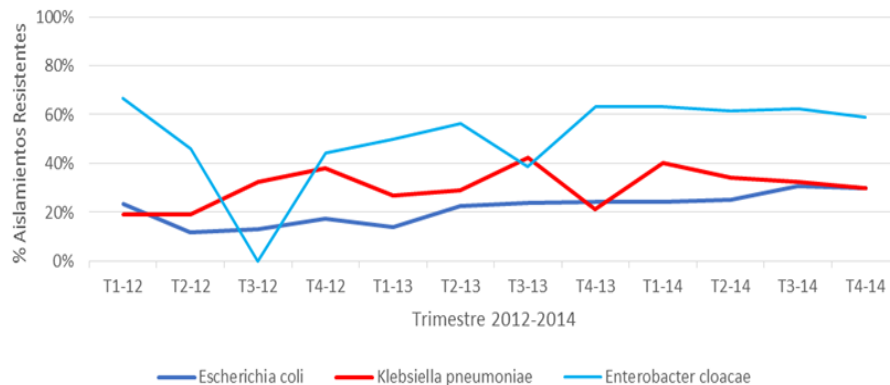
1. Interpretación del Antibiógrama con pies de nota para ayudar en la elección adecuada del antibiótico
2. **WHONET para elaboración del reporte epidemiológico que ayudara en la elaboración de la Guía de antibióticos.**

Epidemiología local

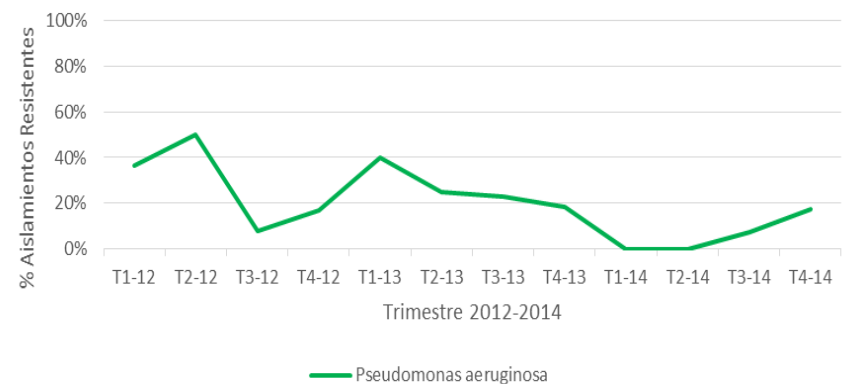


TENDENCIA DE LOS MARCADORES DE RESISTENCIA

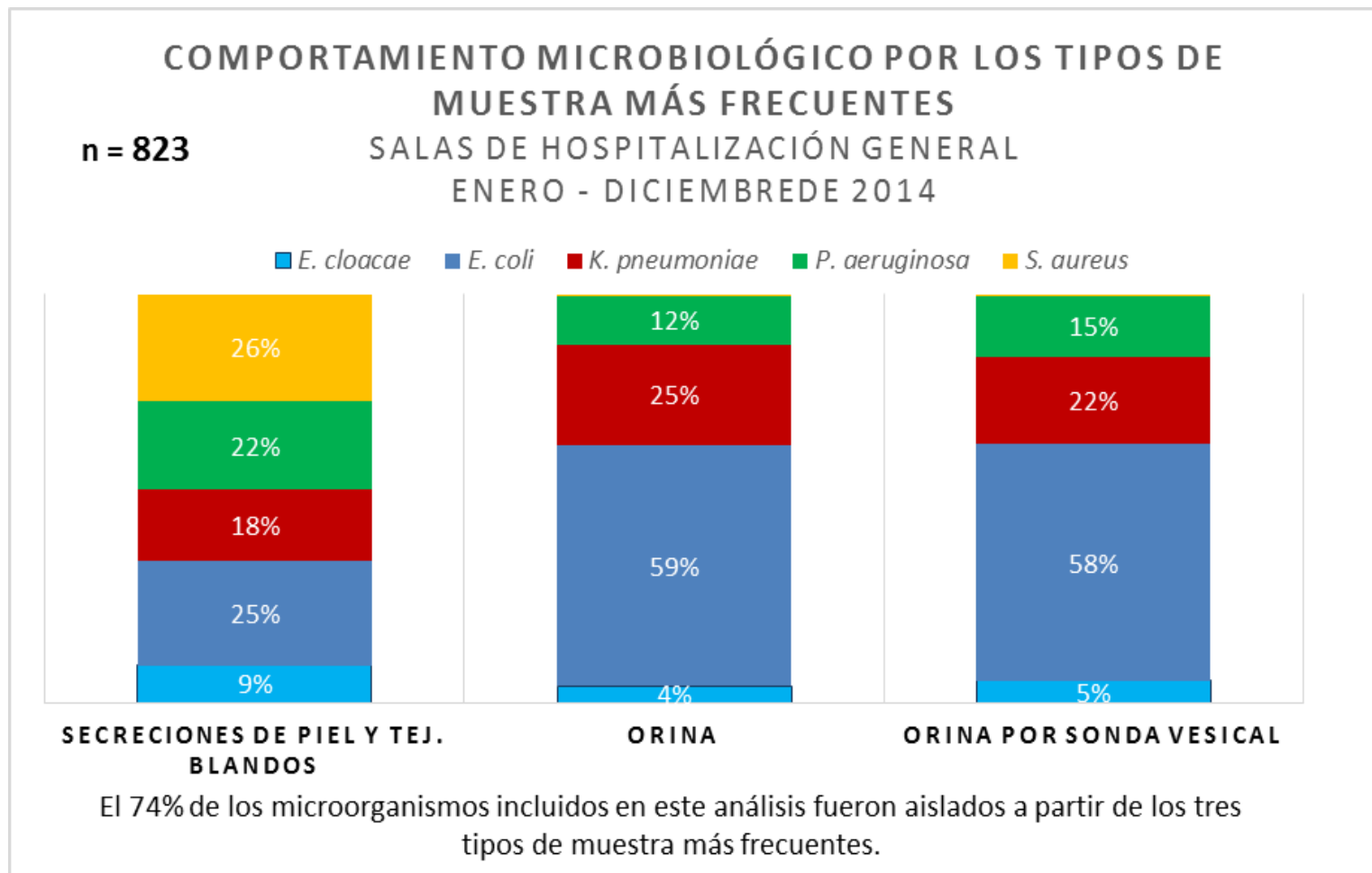
Tendencia de las *Enterobacteriaceae* Cef3ra R
en Unidades de Hospitalización General
2012 - 2014



Tendencia de *P. aeruginosa* Meropenem Resistente
en Unidades de Hospitalización General
2012 - 2014



Comportamiento en la frecuencia de los cinco primeros tipos de muestra en Salas de Hospitalización General en el periodo Enero – Diciembre de 2014.



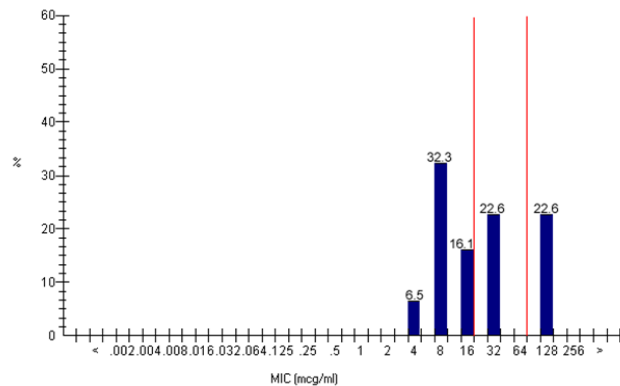
Análisis de la resistencia antibiótica en Bacterias Gram(-)

Microorganismo	n	Cefotaxime %	Ceftazidime %	Ceftriaxona %	Aztreonam %	Cefepime %	Piperacilina/ Tazobactam %	Ciprofloxacina %	Amicacina %	Tigeciclina %	Ertapenem %	Imipenem %	Meropenem %	Doripenem %
<i>K. pneumoniae</i>	1883	35 (255/728)	33 (581/1765)	34 (582/1727)	34 (563/1638)	34 (623/1847)	30 (546/1814)	20 (373/1859)	7 (128/1861)	3 (37/1174)	12 (196/1614)	7 (127/1739)	8 (148/1832)	19 (21/110)
<i>E. coli</i>	1871	15 (132/858)	15 (271/1762)	16 (266/1623)	18 (251/1405)	17 (304/1839)	13 (201/1608)	31 (563/1837)	1 (23/1837)	0 (4/1002)	1 (10/1376)	0 (6/1606)	0 (6/1704)	0 (0/97)
<i>P. aeruginosa</i>	1222	24 (292/1193)		31 (288/920)		23 (273/1196)	23 (231/996)	25 (307/1207)	20 (236/1208)			31 (359/1156)	26 (308/1193)	22 (20/92)
<i>E. cloacae</i>	418	29 (52/179)	25 (96/380)	31 (119/382)	32 (117/370)	12 (50/407)	31 (124/395)	16 (65/409)	10 (41/408)		8 (29/361)	5 (18/392)	3 (14/408)	11 (2/18)
<i>A. baumannii</i>	373	55 (174/318)		83 (283/342)		63 (233/371)	71 (239/336)	65 (244/373)	22 (72/324)			64 (223/349)	60 (172/289)	100 (30/30)

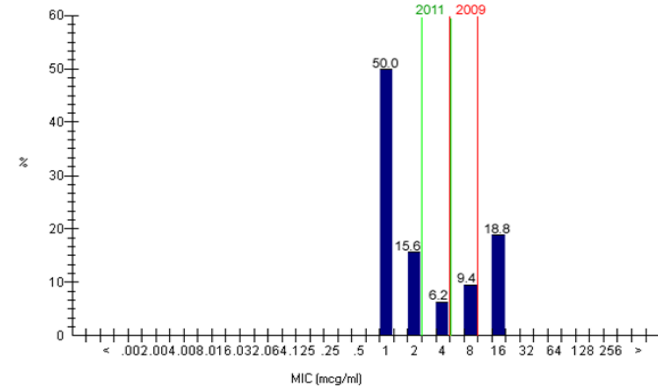
Tabla 3. Porcentaje de resistencia de bacterias Gram-negativas en UCI, Enero - Diciembre de 2012

Análisis de la CIM para escoger el antibiotico antipseudomona con la MENOR poblacion no-susceptible.

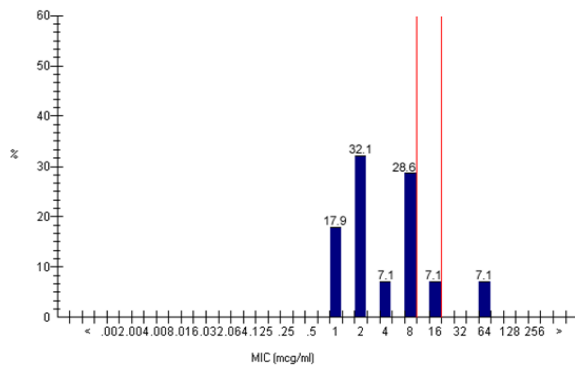
Piperacilina/Tazobactam



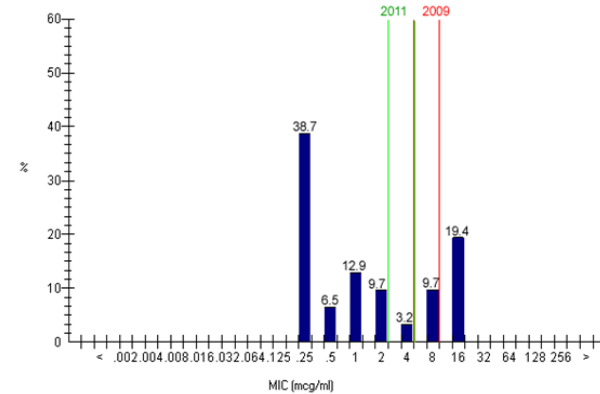
Imipenem



Cefepima



Meropenem



Ejemplo para adicionar o no un aminoglicosido al antibiotic Beta-lactamico

n = 83

R			2,4%
I			1,2%
S	67,5%	8,4%	20,5%
	S	I	R

MEM (MIC)

n = 87

R	1,1%	1,1%	
I		1,1%	
S	73,6%	12,6%	10,3%
	S	I	R

TZP (MIC)

De acuerdo a las pruebas de susceptibilidad in vitro, el 67,5 % 73,6 y 75,9% de las *P. aeruginosa* incluidas en el análisis (n=83) son simultáneamente susceptibles a Amikacina y Meropenem y Amikacina y Cefepime o Piperacilina/Tazobactam; En el caso de AMK en conjunto con MEM, TZP y FEP la combinación terapéutica aumentaría de un 5,7% a 20,5% la terapia apropiada.

Nota: El análisis de Amikacina – Meropenem en *P. aeruginosa* enfrenta los perfiles de susceptibilidad combinada a los dos antibióticos evaluados por cada aislamiento; en el eje Y se presenta la distribución del perfil de susceptibilidad a AMK mientras que en el X se presenta la distribución del perfil de susceptibilidad a MEM. Las categorías (S / I / R) donde se intersectan AMK-MEM demuestran la relación simultánea que tienen estos dos antibióticos en el mismo aislamiento

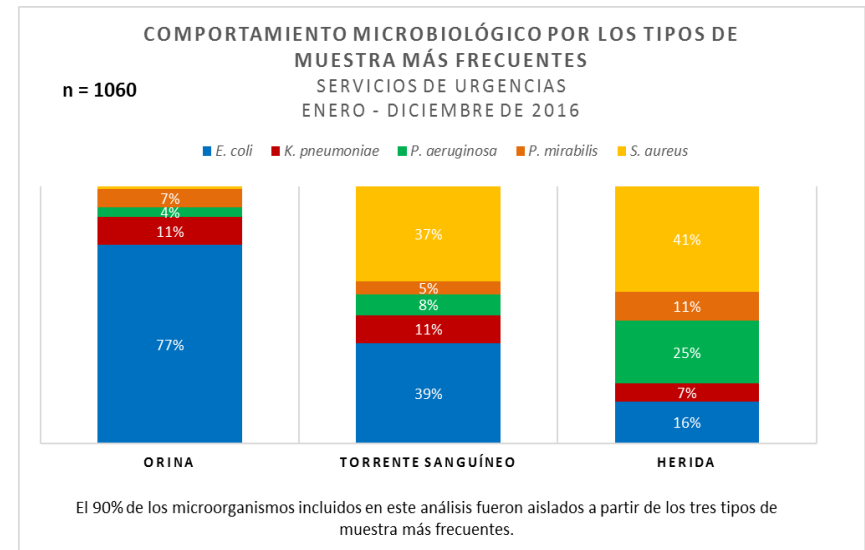
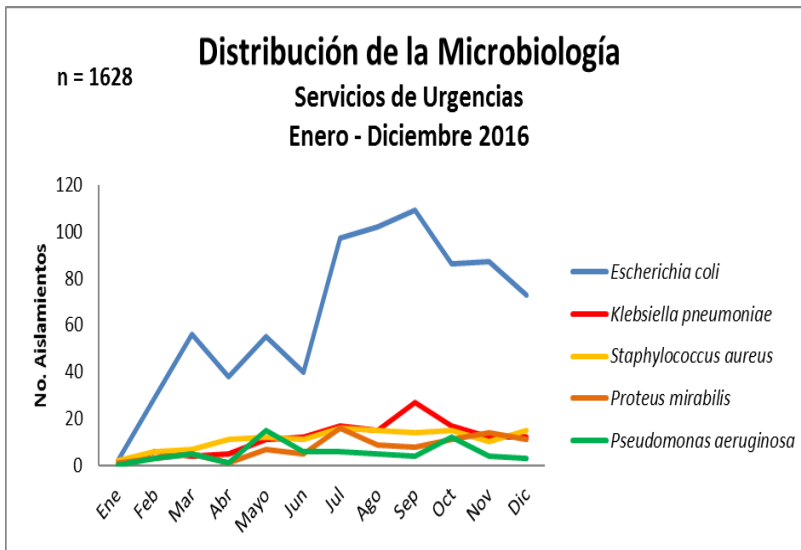
n = 87

R	1,1%	1,1%	
I			1,1%
S	75,9%	14,9%	5,7%
	S	I	R

FEP (MIC)

Es importante conocer la epidemiología de cada servicio porque puede variar la resistencia

Servicios de Urgencias



La frecuencia de aislamientos fue variable durante el primer semestre del 2016, liderado por *E. coli* con un 48% de los aislamientos, siendo el microorganismo mas frecuente aislado en muestras urinarias y torrente sanguíneo; *S. aureus* fue el más frecuentemente aislado en muestras de piel y tejidos blandos.

Por ejemplo : que bacteria produce Betalactamasas (de que tipo : BLEES vs KPC) y la fuente de infección probable

Muestras de origen urinario

Servicios de Urgencias

Microorganismo	n	Cefotaxime %	Ceftazidime %	Ceftriaxona %	Aztreonam %	Cefepime %	Piperacilina/ Tazobactam %	Ampicilina/ Subactam %	Ciprofloxacina %	Amicacina %	Tigeciclina %	Ertapenem %	Imipenem %	Meropenem %	Doripenem %	Colistina %	Ampicilina %	Gentamicina Alta Carga %	Clindamicina %	Trimetoprim/ Sulfametoxazol %	Linezolid %	Oxacilina %	Daptomicina %	Vancomicina %
<i>E. coli</i>	708	0 (0/3)	20 (139/706)	20 (140/698)	20 (143/701)	20 (141/694)	6 (39/699)	33 (167/513)	36 (254/708)	0 (2/708)	0 (0/705)	0 (2/703)	1 (2/189)	0 (2/701)	0 (0/2)	3 (5/197)								
<i>K. pneumoniae</i>	112	100 (1/1)	40 (44/110)	41 (44/107)	41 (45/111)	42 (44/106)	23 (26/111)	42 (38/91)	32 (36/111)	2 (2/112)	0 (0/110)	9 (10/107)	10 (3/29)	3 (3/109)	56 (5/9)	7 (2/30)								
<i>P. mirabilis</i>	72		1 (1/72)	1 (1/70)	3 (2/71)	1 (1/72)	0 (0/72)	10 (6/58)	7 (5/72)	0 (0/72)		0 (0/71)		0 (0/71)										
<i>P. aeruginosa</i>	40		5 (2/40)		24 (8/34)	5 (2/39)	8 (3/40)		23 (9/40)	3 (1/40)			0 (0/14)	10 (4/39)	0 (0/1)	0 (0/15)								
<i>E. faecalis</i>	36																0 (0/35)	12 (4/34)		0 (0/35)		0 (0/35)	0 (0/33)	

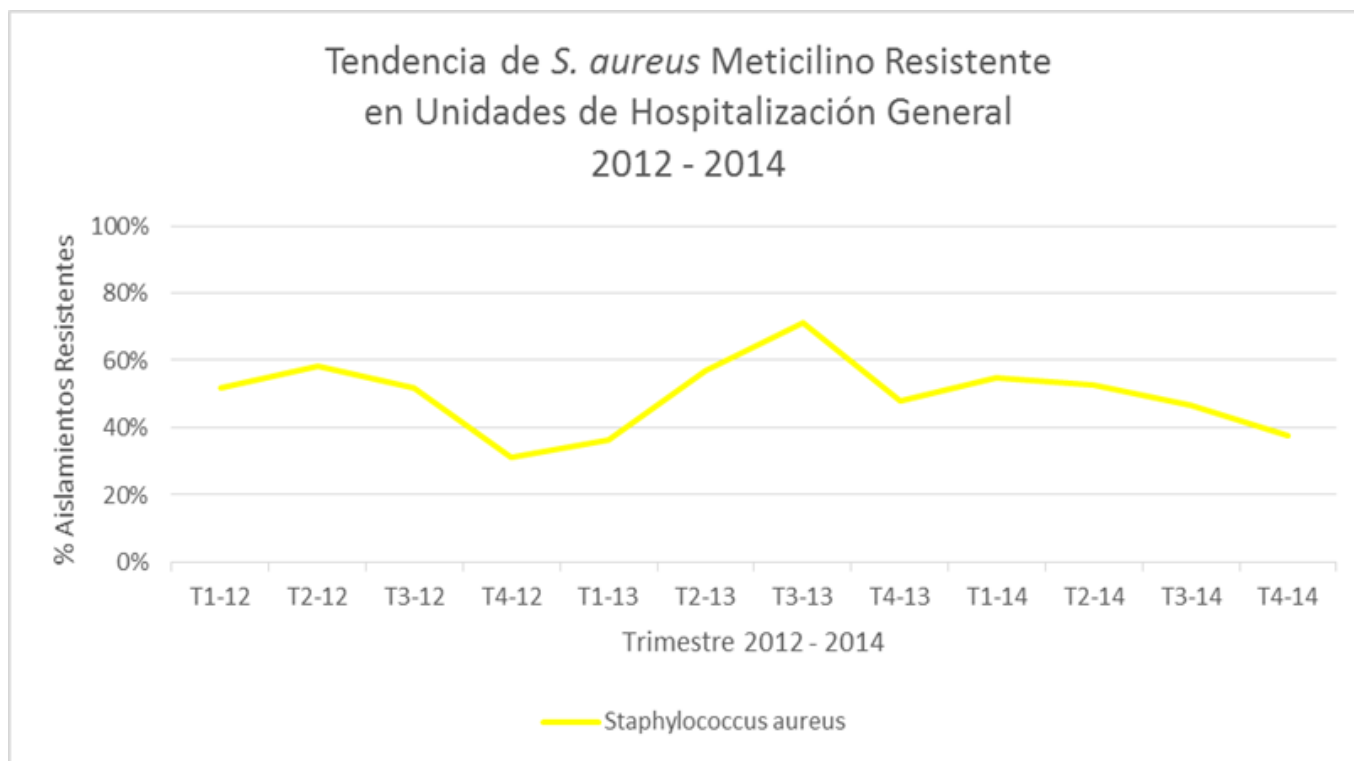
El perfil resistencia observado en los cinco microorganismos más frecuentes de origen urinario (micción espontánea), sugiere la presencia de BLEE's en *E. coli*. *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* con presencia escasa de carbapenemasas en *E. coli* y mayor en *K. pneumoniae*. Resistencia a colistina del 3% y 7%; *P. aeruginosa* presenta un perfil moderado de multirresistencia.

Análisis de la resistencia antibiótica en Gram Positivos

Microorganismo	n	Ampicilina %	Gentamicina Alta Carga %	Linezolid %	Oxacilina %	Vancomicina %
<i>S. aureus</i>	1172			0 (4/1139)	36 (418/1154)	0 (0/1154)
<i>S. epidermidis</i>	1031			0 (1/1012)		0 (0/1026)
<i>E. faecalis</i>	486	2 (10/474)	0 (0/212)	1 (3/462)	100 (214/215)	0 (2/466)
<i>S. hominis</i>	234			0 (0/230)	75 (174/232)	0 (0/232)
<i>E. faecium</i>	125		0 (0/48)	0 (0/123)		34 (42/123)

Tabla 4. Porcentaje de resistencia de las bacterias Gram positivas más frecuentemente aisladas en UCI, Enero - Diciembre de 2012.

TENDENCIA DE LOS MARCADORES DE RESISTENCIA



En Resumen

- Un programa PROA debe iniciar desde el laboratorio de microbiología.
- Dentro de un programa PROA :
 1. La interpretación del antibiograma para ayudar al MD en la escogencia adecuada del antibiotic es fundamental : **disminuye fallas teraputicas y uso de antibioticos de amplio espectro→ disminuyendo Presion selectiva.**
 2. El reporte de la epidemiologia local para generar Guias de Uso Adecuado de Antibioticos es fundamental para la escogencia de los antibioticos empiricos y el buen uso de antibioticos .

MUCHAS GRACIAS

