

¿Es tiempo de mandar a la vancomicina al baúl de los recuerdos?

RESUMEN

Antecedentes: el punto de corte de susceptibilidad de *S. aureus* con vancomicina recientemente se redujo de 4 a 2 µg/mL por mala respuesta, ahora se cuestiona si debe reducirse aún más.

Objetivo: revisar la frecuencia de aislamientos de cepas de *S. aureus* resistente a metilicina y vancomicina.

Material y método: estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Durante tres años se aislaron las cepas de *S. aureus* y con el sistema MicroScan (Dade-Behring, de Sacramento, CA) se obtuvo la concentración mínima inhibitoria (CIM) a vancomicina de acuerdo con el Clinical and Laboratory Standards Institute.

Resultados: 7 (13.2%) de las 53 cepas de *S. aureus* susceptibles a metilicina y 17 (19.1%) de las 89 cepas de *S. aureus* resistentes a metilicina tuvieron una concentración mínima inhibitoria a vancomicina de 2 µg/mL. En ningún caso la CIM fue mayor. De estas 24 muestras, 10 (41.6%) provenían de abscesos subcutáneos, 8 (33.3%) de lavados bronquiales, 4 de hemocultivos y 2 de la cavidad articular.

Conclusiones: la resistencia de nuestros aislados de *S. aureus* a metilicina es alta e importante la coexistencia de SARM y de SASM con la concentración mínima inhibitoria a vancomicina de 2 µg/mL. No encontramos cepas con CIM de 4 o mayor. El laboratorio debe estar al tanto de las cepas con CIM a vancomicina de ≥ 2 µg/mL, información que debe confirmarse en casos de infecciones severas.

Palabras clave: vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, SARM, resistencia a la vancomicina.

Juan Jacobo Ayala-Gaytán¹
Mary Cruz Alemán-Bocanegra¹
Claudia Elena Guajardo-Lara²
Salvador Bruno Valdovinos-Chávez³

¹ Servicio de Infectología y Unidad de Vigilancia Epidemiológica.

² Laboratorio de Microbiología Clínica.
Hospital San José-Tec de Monterrey.

³ Jefatura de Enseñanza e Investigación SSNL-Hospital Metropolitano Dr. Bernardo Sepúlveda. Profesor de Medicina, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, ITESM.

Is it Time to Save Vancomycin in the Trunk of Memories?

ABSTRACT

Background: Recently the susceptibility cutoff point of *S. aureus* to vancomycin was reduced 4 to 2 mg/mL due to poor response, now questions whether a further reduction should be done.

Objective: To review the frequency of isolations of methicillin and vancomycin resistant strains of *S. aureus* in our hospital.

Material and method: A retrospective, cross-sectional and descriptive study was done; within 3 years we isolated strains of *S. aureus* and MICs to vancomycin were obtained with the MicroScan system (Dade-Behring, Sacramento, CA) according to the Clinical and Laboratory Standards Institute.

Recibido: 2 de septiembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Juan Jacobo Ayala-Gaytán
Unidad de Vigilancia Epidemiológica
Hospital San José-Tec de Monterrey
Av. Morones Prieto 3000 pte
64710 Monterrey, NL
jjag@hsj.com.mx

Este artículo debe citarse como

Ayala-Gaytán JJ, Alemán-Bocanegra MC, Guajardo-Lara CE, Valdovinos-Chávez SB. ¿Es tiempo de mandar a la vancomicina al baúl de los recuerdos? Med Int Méx 2014;30:140-145.

Results: Seven (13.2%) out of 53 MSSA and 17 (19.1%) out of 89 MRSA strains gave vancomycin MIC of 2 µg/mL, MIC was not greater in any case. From these 24 samples, 10 (41.6%) were from subcutaneous abscesses, 8 (33.3%) from bronchial lavage, 4 from blood cultures and two from joint fluid.

Conclusions: The resistance in our isolates of *S. aureus* to methicillin is high, and important the coexistence of methicillin-resistant and -susceptible *S. aureus* with vancomycin MICs of 2 µg/mL. We found no strains with MICs ≥ 4 µg/mL. The laboratory must be aware of the strains with vancomycin MIC > 2 µg/mL, and this information should be confirmed in cases of severe infections.

Key words: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, vancomycin resistance.

Staphylococcus aureus es un patógeno oportunista, muy eficiente, que produce infecciones con gran repercusión clínica y económica en el ámbito intrahospitalario y en la comunidad; los cuadros más importantes son: celulitis, abscesos subcutáneos, bacteriemias, endocarditis, neumonías e infecciones osteoarticulares, entre otros.

En febrero de 2011 la IDSA (Infectious Diseases Society of America) publicó las primeras guías clínicas para el tratamiento de estas infecciones¹ en las que se recomienda a los betalactámicos como antibióticos para el tratamiento de pacientes con infecciones severas por cepas de *S. aureus* susceptibles a meticilina (SASM). Para las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) se recomienda el glucopéptido vancomicina. Pese a saberse de este agente desde hace más de 50 años y ser uno de los antimicrobianos más utilizados en el hospital, también es mucho lo que desconocemos. El clínico constantemente se preocupa por la potencia, las concentraciones séricas, la toxicidad e incluso por la definición de resistencia de los antibióticos que prescribe.^{2,3} La relación entre concentraciones séricas, éxito o falla en el tratamiento en infecciones graves por *Staphylococcus aureus* se estableció hace poco. En el año 2006 el punto de corte que

definía la susceptibilidad a vancomicina tuvo que reducirse de 4 a 2 µg/mL, debido a que se evidenciaba toxicidad y mala respuesta clínica incluso en 60% de los casos en los que la cepa aislada de *S. aureus* tenía una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 4 µg/mL. Ahora, con más razón, surge la preocupación de una posible resistencia a 2 µg/mL y es necesario establecer una relación de área bajo la curva/CIM de 400.^{3,4} Derivado de esto actualmente las guías IDSA para la prescripción de este antibiótico recomiendan cambiar a otra alternativa en pacientes con infección por *S. aureus* cuando la CIM a vancomicina es ≥ 2 µg/mL y para guiar el tratamiento en forma apropiada insisten en la conveniencia de que el laboratorio de microbiología determine adecuadamente las concentraciones mínimas inhibitorias.⁵ Por lo anterior consideramos conveniente determinar en nuestro hospital la frecuencia con la que se aísla *S. aureus* con concentración mínima inhibitoria a vancomicina ≥ 2 µg/mL.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo efectuado en el Laboratorio de Microbiología del Hospital San José-Tec de Monterrey. Este

nosocomio tiene 220 camas, es una institución de enseñanza, privado y de tercer nivel de atención. En un periodo de tres años, abril 2008 a mayo 2011, se seleccionaron los aislamientos clínicos de *S. aureus* susceptibles o resistentes a oxacilina obtenidos de muestras representativas de proceso infeccioso, en cada caso diferente sólo se incluyó la primera muestra del paciente. La identificación y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se efectuó con el sistema automatizado de MicroScan (Dade-Behring, Sacramento, CA) de acuerdo con los lineamientos del Clinical and Laboratory Standards Institute.⁶ Los SAMR se confirmaron mediante prueba de disco con cefoxitina de 30 µg y posteriormente se congelaron a -70°C.

Al completarse cada uno de los tres años del estudio, las muestras se descongelaron para obtener las CIM a vancomicina mediante placas de microdilución en caldo con rangos de dilución expandida de Trek Diagnostic Systems (Cleveland, OH). Como cepas control se utilizaron *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. En todos los casos los paneles se leyeron manualmente por un solo investigador (CEGL).

Se revisaron las características demográficas, padecimientos subyacentes, internamientos previos, sitio de infección, antibióticos administrados y evolución de todos los pacientes con cepas de *S. aureus* con CIM a vancomicina ≥ 2 µg/mL.

RESULTADOS

Siete (13.2%) de las 53 cepas SASM y 17 (19.1%) de las 89 SARM tuvieron una CIM a vancomicina de 2 µg/mL, en ningún caso la CIM fue mayor. De estas 24 muestras, 10 (41.6%) provenían de abscesos subcutáneos, 8 (33.3%) de lavados bronquiales, 4 de hemocultivos y 2 de la cavidad articular.

Los 7 pacientes con SASM y CIM a vancomicina de 2 µg/mL estaban o estuvieron recientemente internados cuando se hicieron los aislamientos, 5 pertenecían al sexo masculino con edad promedio de 39.5 años (límites 1 y 60), 4 de ellos recibieron tratamiento con vancomicina, 1 con linezolid, y del resto no se especificó. En este grupo ocurrió una muerte. De los 17 pacientes con SARM con CIM de 2 µg/mL, 11 eran de sexo masculino, el promedio de edad fue de 37.6 años (límites 1 y 86); de ellos, 3 casos correspondieron a infecciones adquiridas en la comunidad, y no conocimos el tratamiento administrado, 4 recibieron vancomicina, 1 teicoplanina, otro linezolid y uno más clindamicina; antibióticos de los que se conoce su efecto contra *S. aureus*, al resto se les administraron quinolonas o betalactámicos; en este grupo no ocurrieron defunciones (Cuadro 1).

Los diagnósticos basales fueron muy variados pero la mayoría eran padecimientos de larga evolución.

DISCUSIÓN

Al igual que en otros centros⁷ en nuestro hospital la prevalencia de SARM es superior a 40%, en este estudio fue de 62.6%, que no refleja la verdadera prevalencia por la forma en que hicimos la selección y el número reducido de muestras. Sin embargo, la elevada prevalencia de resistencia a la meticilina motiva mayor prescripción de la vancomicina y que así ésta ejerza presión selectiva. Desde 1987 se detectan *Enterococos faecium* resistentes a vancomicina, fenómeno mediado por transposones (gen *vanA*), fenómeno del que se cree que pueda diseminarse al *S. aureus*, responsable de las resistencias a vancomicina aunque ésta afortunadamente es rara (en Estados Unidos no sobrepasan una docena los aislamientos).^{7,8} En el decenio de 1990 surgieron cepas de *S. aureus* con susceptibilidad intermedia a vancomicina (SAVI). En 1997 se reportó

Cuadro 1. Distribución por año de las cepas de *Staphylococcus aureus* según resistencia a meticilina y de acuerdo con una concentración mínima inhibitoria (CIM) a vancomicina de 2 µg/mL

Año	S. <i>aureus</i> (n)	SASM (n)	SASM (%)	SASM-Vco2 (n)	SASM-Vco2 (%)	SARM (n)	SARM (%)	SARM-Vco2 (n)	SARM-Vco2 (%)
2008	34	14	41.2	2	14.2	20	58.8	3	15%
2009	40	13	32.5	0	0	27	67.5	3	11.1
2010	35	11	31.4	3	27.2	24	68.6	8	33.3
2011	33	15	45.5	2	13.3	18	54.5	3	16.6
Total	142	53	37.3	7	13.2	89	62.6	17	19.1

SASM: *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; Vco2: CIM a vancomicina de 2 µg/mL.

la primera cepa de SAVI heterogénea (SAVI h), expresión que actualmente representa al tipo de resistencia más frecuente, aunque es difícil de detectar.⁹ Se define SAVI h a una subpoblación resistente ($\leq 10^{-5}$ a 10^{-6} UFC) en un aislamiento total susceptible (CIM ≤ 2 µg/mL), se piensa que son precursores de los SAVI, con prevalencia de 2-13%. En la actualidad 80% de los SAVI h tienen una CIM a vancomicina ≥ 2 µg/mL.^{2,9} Debido a lo anterior existe mucha preocupación por los cambios de la CIM a vancomicina de *S. aureus*,^{3,4} además de que frecuentemente se detectan casos clínicos con escasa respuesta terapéutica, pese a que las CIM están en el límite alto pero dentro de lo considerado susceptible.

Holland y Fowler¹⁰ citaron en su editorial cuando menos 13 artículos en los que se demostró mala respuesta al tratamiento con vancomicina en infecciones por SARM conforme la CIM fuera más alta pero dentro del límite de susceptibilidad actualmente aceptado. Lo atribuyen a que la vancomicina no alcanza una relación óptima de área bajo la curva/CIM, esto obliga a los clínicos a aumentar la dosis de vancomicina o bien a cambiarla por otros antibióticos. Sin embargo, lo mismo ocurre en infecciones por SASM con CIM alta a vancomicina, tienen mala evolución aunque se traten con oxacilina. En la actualidad se considera a la CIM a vancomicina un marcador de algún factor en el microorganismo o en el

huésped que puede predecir una mala respuesta al tratamiento.

Para determinar la CIM se utilizan diversos métodos y esto complica su interpretación debido a variaciones en los resultados con uno u otro método. Es difícil diferenciar una CIM de 1 y 2 µg/mL. Van Hal y su grupo¹¹ y Kruzel y colaboradores¹² consideran que el patrón de referencia para medir la CIM es la microdilución en caldo y que existe una moderada relación con otros métodos; por ejemplo, el E-test es una dilución mayor cuando la CIM es baja, y una menor cuando la CIM es de 2 µg/mL. En comparación con los sistemas automatizados el MicroScan proporciona una dilución mayor y el Vitek 2 una menor. Además, el método de dilución en caldo con una CIM ≥ 2 µg/mL tiene la mejor relación de costo-beneficio para detectar heterorresistencia¹³ y se recomienda, sobre todo, cuando se manejan cepas congeladas,¹⁴ razón por la que recurrimos a este método.

De todas las cepas de estafilococos estudiadas 16.9% tuvieron una CIM a vancomicina de 2 µg/mL, cifra cuatro veces más alta que la reportada por Hawser y su grupo.⁷ El 19.1% de los SARM estudiados tenían la misma CIM, en una proporción cuatro veces mayor que la informada en la misma serie de 5.3%; no obstante, existen reportes en los que incluso 68.7% de los SARM

tienen CIM de 2 µg/mL.¹⁵ Estudios de gran escala, con más de 24,000 cepas de SARM, informan 16.2%,¹⁶ semejante al observado en nuestra serie. En todos estos reportes se utilizó el método de microdilución en caldo. Lo mismo sucede al comparar los resultados de los SASM, 13.2% tenían CIM a vancomicina de 2 µg/mL; alto si se compara con 3% reportado en la serie de Hawser y su grupo,⁷ aunque existen reportes de 23.2 y 26.1% en estudios donde emplearon el método de E-test.^{17,18}

En un estudio de 70 pacientes con neumonía por SARM¹⁹ se demostró que un aumento en la CIM a vancomicina de 1 a 2 µg/mL tiene una asociación independiente de falla al tratamiento y que la prevalencia de SAVI h es mayor con la CIM de 2 µg/mL, que actualmente se estima entre 10.5 y 15%.^{20,21}

Si bien el objetivo de nuestro estudio no fue determinar la evolución con los tratamientos, de acuerdo con otros reportes²⁰ nuestros pacientes tienen padecimientos de larga evolución y hospitalizaciones frecuentes, en nuestra serie sólo en tres pacientes la infección fue auténticamente adquirida en la comunidad.

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones: la muestra es pequeña y proviene de una sola institución, y no establecimos si al momento de tomar las muestras el paciente se encontraba con influencia de algún antimicrobiano.

CONCLUSIONES

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a metilicina es alta; la prevalencia de cepas de SARM y de SASM con CIM a vancomicina de 2 µg/mL es importante. No encontramos cepas con CIM ≥ 4. El clínico debe conocer los resultados de la CIM a vancomicina sobre todo cuando trata infecciones severas por *S.aureus* o con poca penetración

del antibiótico, como osteomielitis-endocarditis. Cuando la CIM se encuentre en 2 µg/mL conviene pensar en prescribir antibióticos alternos. El laboratorio de microbiología debe estar al tanto de las cepas con CIM ≥ 2 µg/mL y confirmarlas en los casos de infecciones severas.

REFERENCIAS

1. Liu C, Bayer A, Crossgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis 2011;52:285-292.
2. Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50 something-year -old antibiotic we still don't understand. Cleve Clin J Med 2011;78:465-471.
3. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Disease Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82-98.
4. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis. 2011;52:975-981.
5. Rybak M, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus from the Infectious Disease Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists and the Society of Infectious Disease Pharmacy. Clin Infect Dis 2009; 49:325-327.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement; M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2010.
7. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Dowzicky M, Babinchak T. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-200. Int J Antimicrob Agents 2011;37:219-224.
8. Hawkey PM. Low-level glycopeptide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and how to test it. Clin Microbiol Infect 2009;15:2-9.
9. Van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:405-410.
10. Holland TL, Fowler VG. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: pearl o pellet? J Infect Dis 2011;204:329-331.

11. Van Hal SJ, Barbogiannakos T, Jones M, Wehrhahn MC, Mercer J, Chen D, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vancomycin susceptibility testing: methodology correlations, temporal trends and clonal patterns. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2284-2287.
12. Kruzal MC, Lewis CT, Welsh KJ, Lewis EM, Dundas NE, Mohr JF, et al. Determination of vancomycin and daptomycin MICs by different testing methods for methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2011;49:2272-2273.
13. Van Hal SJ, Wehrhahn MC, Barbogiannakos T, Mercer J, et al. Performance of various testing methodologies for detection of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in bloodstream isolates. *J Clin Microbiol* 2011;49:1489-1494.
14. Edwards B, Milne K, Lawes T, Cook I, Robb A, Gould IM. Is vancomycin MIC "creep" method dependent? Analysis of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) susceptibility trends in blood isolates from North East Scotland 2006-10. *J Clin Microbiol* 2012;50:318-325.
15. Honda H, Doerm DC, Dunne M, Warren DK. The impact of vancomycin susceptibility on treatment outcomes among patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis* 2011;11:335.
16. Tenover FC, Moellering RC, Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-1215.
17. Aguado JA, San-Juan R, Laluleza A, Sanz F, et al. High vancomycin MIC and complicated Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1099-1102.
18. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis* 2011;204:340-347.
19. Choi EY, Huh JW, Lim CM, Koh Y, et al. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2011;37:639-647.
20. Satola SW, Lessa FC, Ray SM, Bulens SN, et al. Clinical and laboratory characteristics of invasive infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates demonstrating a vancomycin MIC of 2 micrograms per milliliter: lack of effect of heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus* phenotype. *J Clin Microbiol* 2011;49:1583-1587.
21. Richter SS, Satola SW, Crispell EK, Heilmann KP, et al. Detection of *Staphylococcus aureus* isolates with heterogeneous intermediate-level resistance to vancomycin in the United States. *J Clin Microbiol* 2011;49:4203-4207.