

BGN resistentes a carbapenémicos

Revisión del manejo clínico y terapéutico

Dra. Kamila Navarro - Dr. Jeremy Tairovich

Prof. Adj. Dr. Henry Albornoz

Pre-Test

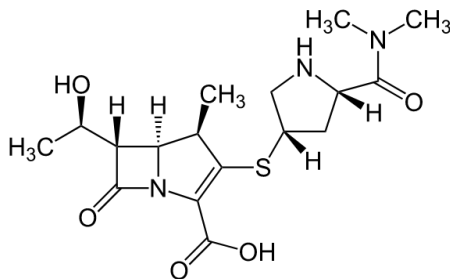
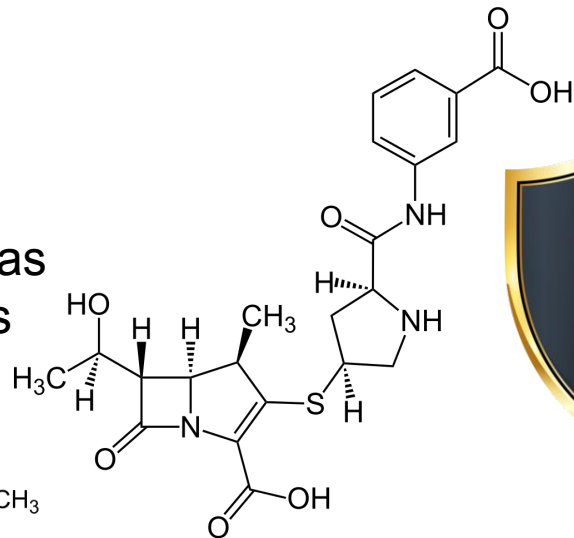
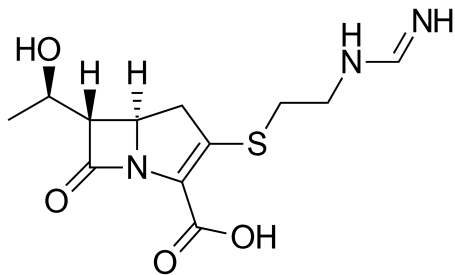
1. KPC es la carbapenemasa más frecuente a nivel mundial:
 - a. **Verdadero.**
 - b. Falso.

2. Frente a un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo NDM en urocultivo, en paciente con clínica compatible, se utiliza como primera línea de tratamiento (marque la opción correcta):
 - a. Meropenem a dosis doble y perfusión extendida.
 - b. **Ceftazidime/avibactam + aztreonam.**
 - c. Amikacina + Meropenem.
 - d. Ceftazidime/avibactam.

3. La bacteriemia por un BGN productor de carbapenemasa determina una mortalidad aproximada de (marque la opción correcta):
 - a. 23%.
 - b. 12%.
 - c. **54%.**

Contenido

- Antecedentes
- Importancia del tema
- Epidemiología de las carbapenemasas
- Clasificación de las carbapenemasas
- Factores de riesgo
- Presentación clínica
- Tratamientos
- Casos clínicos
- Conclusiones



Antecedentes

Primeras carbapenemasas

- Se identifican las primeras carbapenemasas en bacilos gram positivos.
- Metallo- β -lactamasas (M β L) especie-específicas codificadas cromosómicamente.

1980s

1990s

2000s

20XX

Distribución mundial

- Distribución mundial de carbapenemasas transmitidas por plásmidos.
- Las enterobacterias (sobre todo *K. pneumoniae*), se convierten en los principales BGN productores de carbapenemasas.

Transmisión plasmídica

Se comienza a identificar las primeras carbapenemasas transmisibles por plásmidos en BGN:

- IMP-1 en *Pseudomonas aeruginosa*.
- OXA-23 en *Acinetobacter baumannii*.
- KPC-1 en *Klebsiella pneumoniae*.

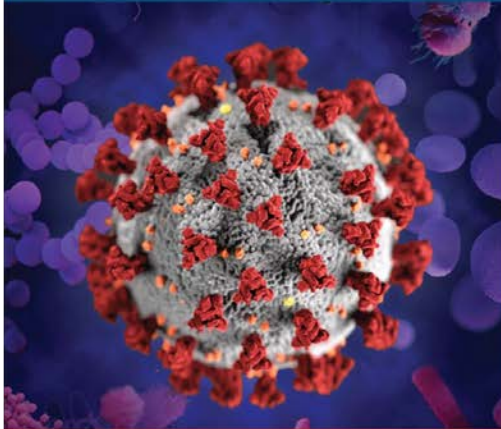
¿Emergencia de los XDR?
¿Nueva pandemia?

Importancia del tema

- OMS: resistencia antimicrobiana (RAM) entre las **10 primeras amenazas** contra la Salud Pública mundial actual.
- Las infecciones asociadas a estos microorganismos determinan **elevada morbimortalidad**.
 - 2019: **4,95 millones de muertes** asociadas a RAM.
 - 2019: **1,27 millones de muertes** directamente atribuibles a esta.
- La pandemia por **SARS-CoV-2 ha acelerado la crisis mundial de la RAM**, entre otros factores, debido al aumento del consumo de antimicrobianos para tratar complicaciones secundarias a la COVID-19
- Producción de carbapenemasas: principal mecanismo de resistencia a carbapenems en BGN. Situación en América Latina:
 - Incremento sostenido en los últimos años de reportes de estos microorganismos.
 - ***Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. y Acinetobacter spp.*** continúan siendo las principales productoras de carbapenemasas.

“LA COVID-19 CREÓ UNA TORMENTA PERFECTA”

Se perdió progreso en combatir la resistencia antimicrobiana



↑15%

Infecciones y muertes por microorganismos resistentes en hospitales de EE.UU en 2020.

~80%

Pacientes hospitalizados recibieron un antibiótico entre marzo y octubre de 2020 en EE.UU.



Información demorada o no disponible, pueden conducir a la diseminación de infecciones no detectadas y no tratadas.



Información disponible evidencia un alarmante incremento en infecciones por microorganismos resistentes durante la hospitalización, creciendo por lo menos un 15% del 2019 al 2020

- ↑ 78% *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenems.
- ↑ 35% Enterobacterias resistentes a carbapenems.
- ↑ 32% Enterobacterias productoras de BLEE.
- ↑ 32% *Pseudomonas aeruginosa* MDR.

Learn more: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>

Prioridades propuestas por la OMS:

Prioridad CRÍTICA

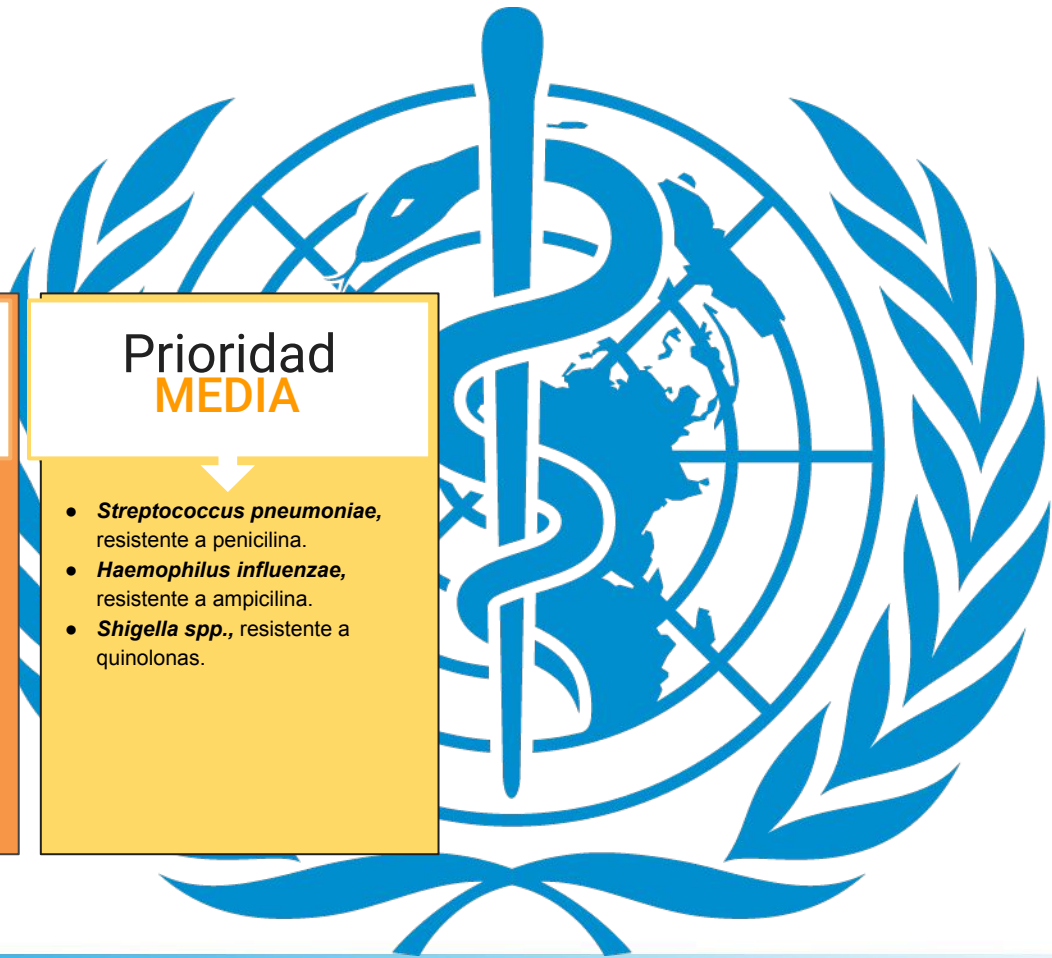
- *Acinetobacter baumannii*, resistente a carbapenémicos.
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenémicos.
- *Enterobacteriaceae*, resistente a carbapenémicos, productoras de BLEE.

Prioridad ALTA

- *Enterococcus faecium*, resistente a vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, metililino y vancomicina resistente.
- *Helicobacter pylori*, resistente a claritromicina
- *Salmonellae* y *Campylobacter spp.*, resistente a quinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a quinolonas y cefalosporinas.

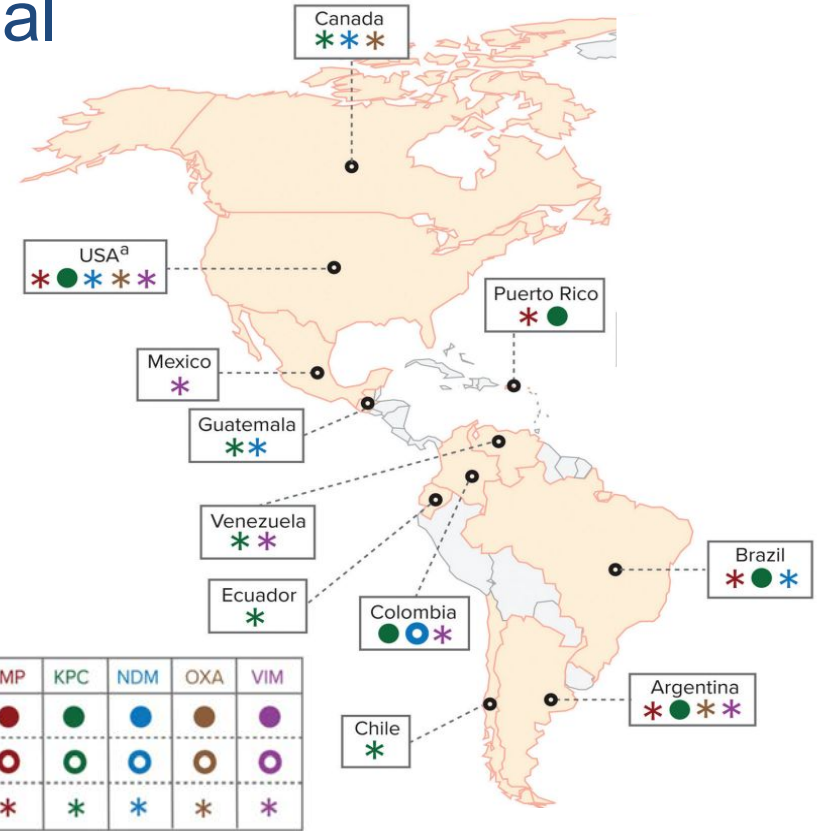
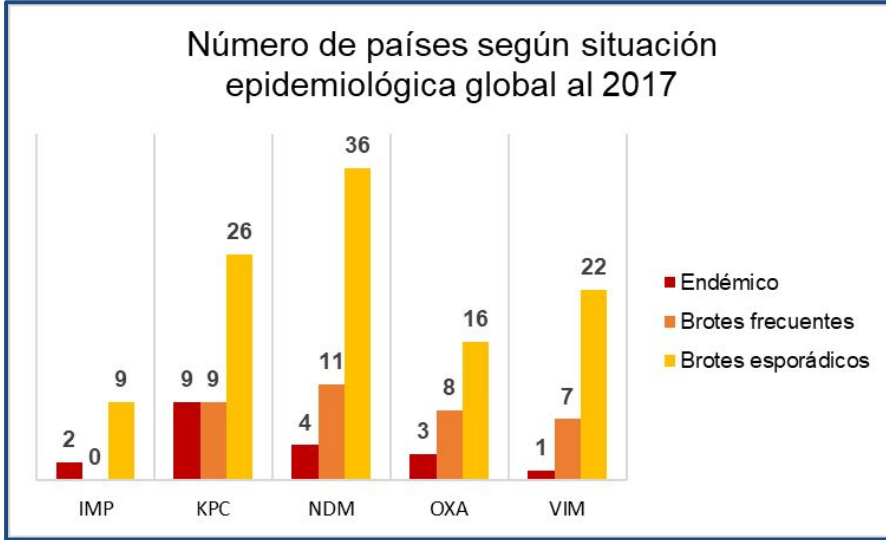
Prioridad MEDIA

- *Streptococcus pneumoniae*, resistente a penicilina.
- *Haemophilus influenzae*, resistente a ampicilina.
- *Shigella spp.*, resistente a quinolonas.



Situación global y regional

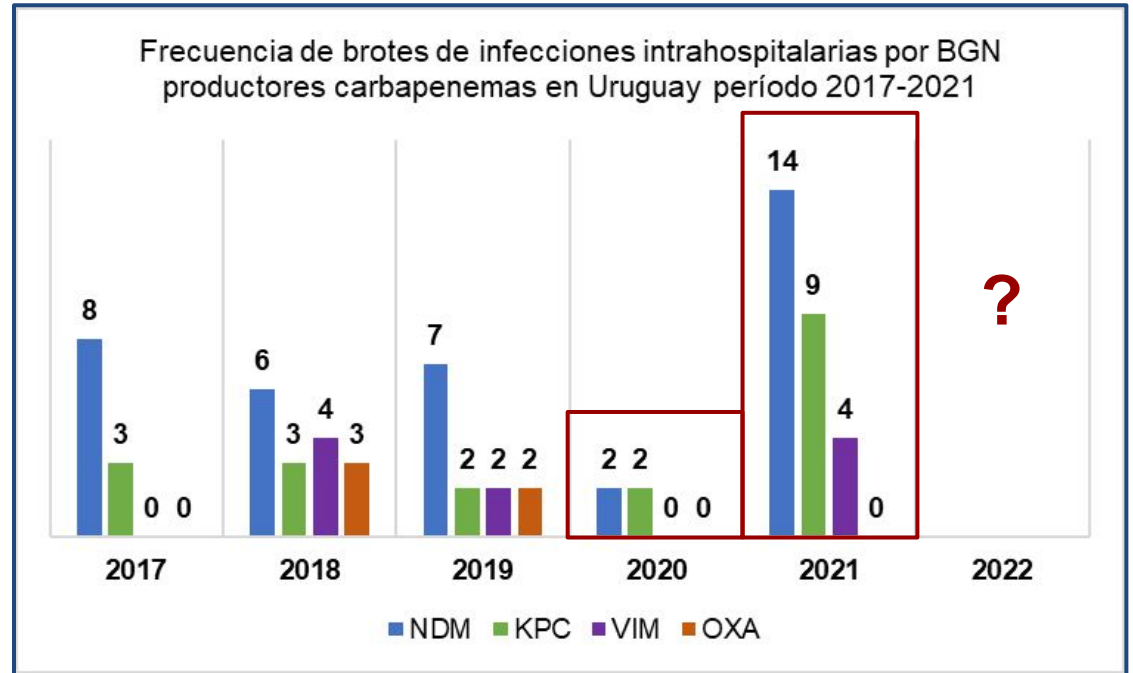
Número de países según situación epidemiológica global al 2017



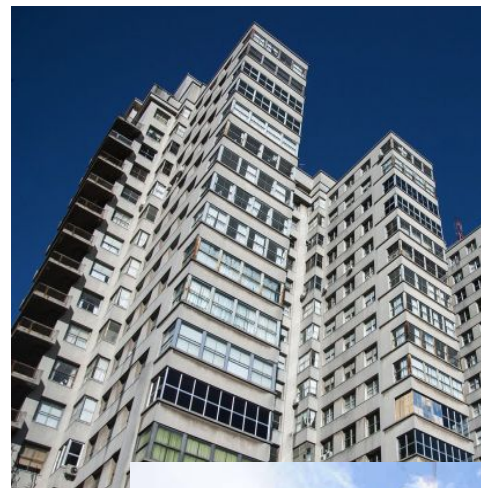
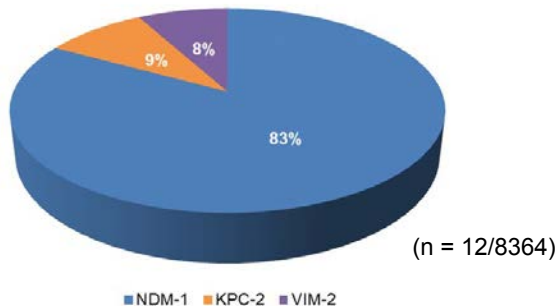
Endémico
Brotes frecuentes
Brotes esporádicos

	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endémico	●	●	●	●	●
Brotes frecuentes	○	○	○	○	○
Brotes esporádicos	*	*	*	*	*

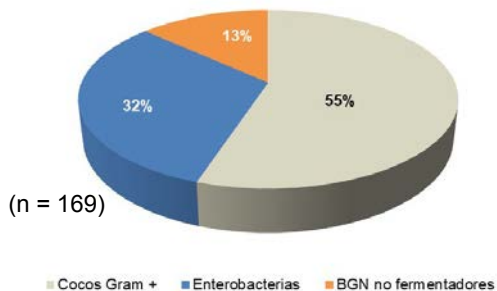
¿Qué pasa en Uruguay?



Frecuencia de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el Hospital de Clinicas periodo 2012 - 2017



Frecuencia de microorganismos aislados en infecciones osteoarticulares en el INOT durante el 2020



- Entre las enterobacterias, **43% tenían perfil MDR.**
- Dentro de los BGN no fermentadores, **23% contaban con fenotipo XDR.**

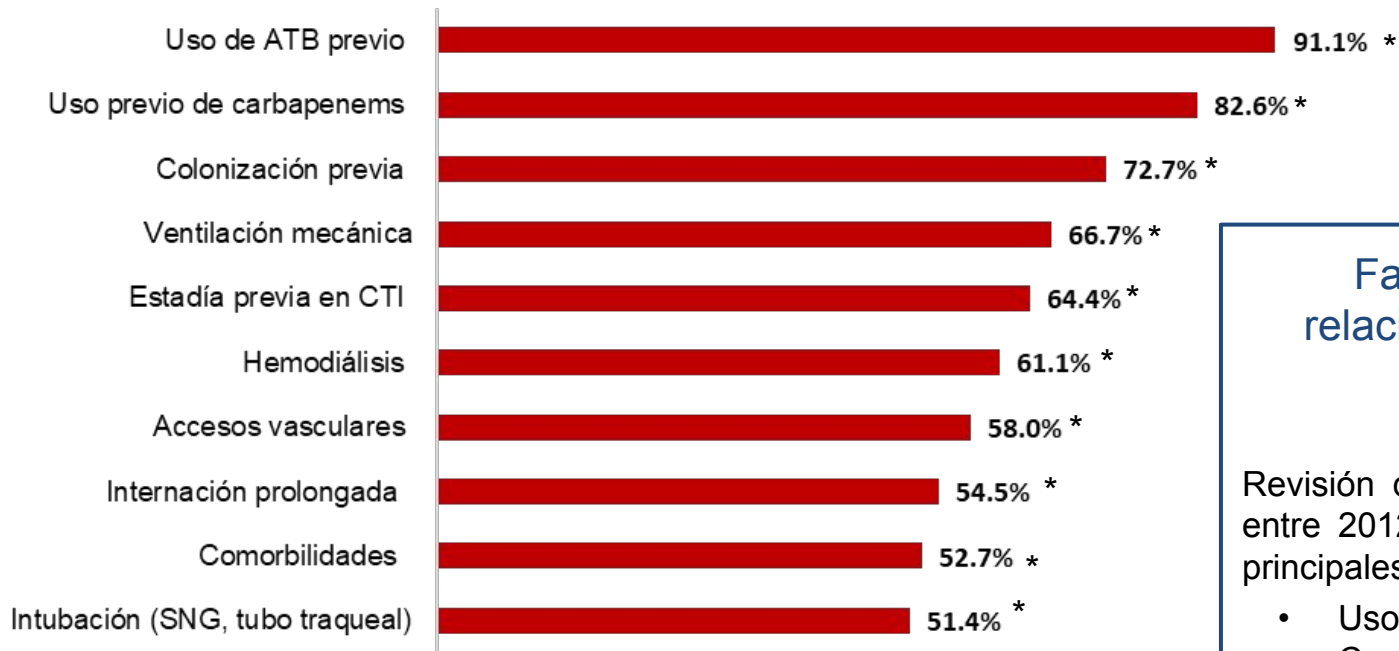


Clasificación de carbapenemasas

Criterio de clasificación de β -lactamasas según Ambler y col.

		ACTIVIDAD HIDRO ELECTROLÍTICA					PERFIL DE INHIBICIÓN	
		Penicilinas	Cefalosporinas (1ra y 2da Gen.)	Cefalosporinas (3ra y 4ta Gen.)	Monobactámicos (Aztreonam)	Carbapenems	EDTA	Ac. clavulánico
A	Serino enzimas	KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase					NO	SI
		NMC: Nonmetallocarbapenemase class A					NO	SI
		IMI: Imipenemasa					NO	SI
		SME: <i>Serratia marcescens</i> enzyme					NO	SI
		GES: Guiana Extended Spectrum			Variable		NO	SI
B	Metalo enzimas (Zinc)	NDM: New Delhi Metallo β-lactamase				SI	NO	
		VIM: Verona Integron Metallo β-lactamase				SI	NO	
		GIM: German Imipenemase				SI	NO	
		SPM: Sao Paulo Metallo- β -lactamase				SI	NO	
C	Serino enzimas	No hay carbapenemasas integrando este grupo de β -lactamasas						
D	Serino enzimas	OXA: Oxacilinasas		Variable		Variable	NO	Variable

Resultados de revisión sistemática de 92 estudios sobre factores de riesgo para desarrollo de infecciones por BGN resistentes a carbapenémicos



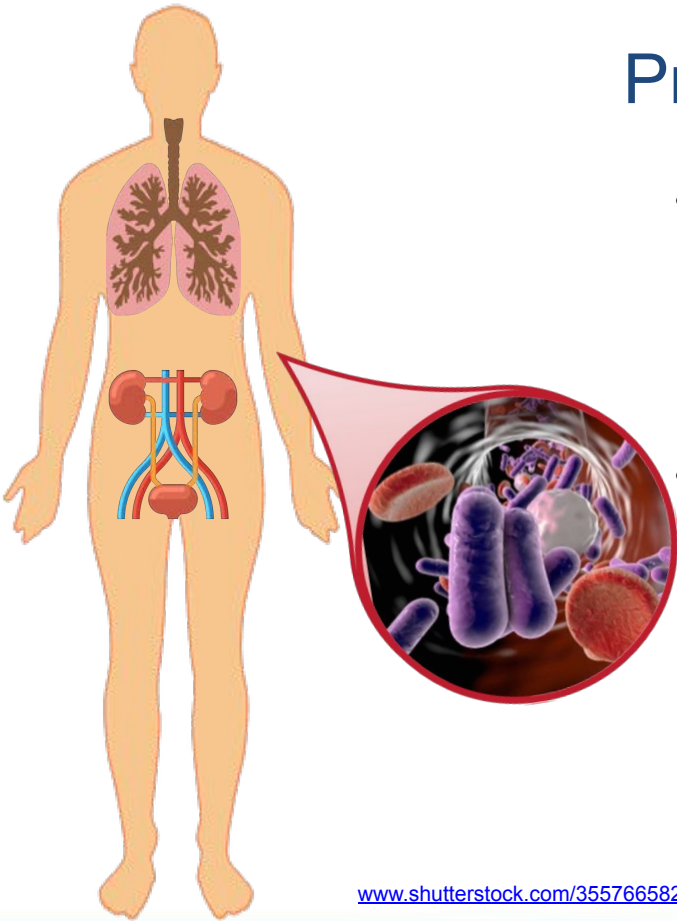
* % refiere a la proporción de estudios que encontraron el factor de riesgo referido.

Factores de riesgo relacionados con mayor mortalidad:

Revisión de 32 estudios publicados entre 2012 - 2022 reconocen como principales factores de riesgo:

- Uso previo de antibióticos.
- Comorbilidades.
- Factores asociados a los cuidados de la salud.

Presentación clínica







- Infecciones por BGN productores de carbapenemasas **adquiridas en la comunidad**: difíciles de cuantificar, se ha observado prevalencias entre 0,04 - 29,5% para enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- Infecciones por BGN productores de carbapenemasas están ampliamente estudiadas en el **medio hospitalario** debido a elevada morbimortalidad:
 - Infecciones respiratorias (incluida neumonía intrahospitalaria y asociada a ventilador).
 - Infecciones del tracto urinario.
 - Bacteriemia: presentación con peor pronóstico, mortalidad de hasta **54,3%**.




www.shutterstock.com/355766582

Opciones terapéuticas para BGN resistentes a carbapenems









“Antiguas”:

- Colistina 
- Aminoglucósidos 
- Aztreonam 
- Fosfomicina 

“Tradicionales” (diferente administración, dosis o asociación)




- Piperacilina-tazobactam 
- Meropenem (infusión prolongada) 
- Tigeciclina 

Nuevas moléculas:

- Ceftazidime-avibactam 
- Ceftolozano-tazobactam 
- Imipenem-relebactam 
- Meropenem-varborbactam 
- Aztreonam-avibactam 
- Cefiderocol 
- Plazomicina 
- Eravaciclina 



Disponibilidad

-  Disponible
-  Disponibilidad limitada
-  No disponible

¿Cuándo se debe considerar el tratamiento empírico para BGN resistentes a carbapenems?

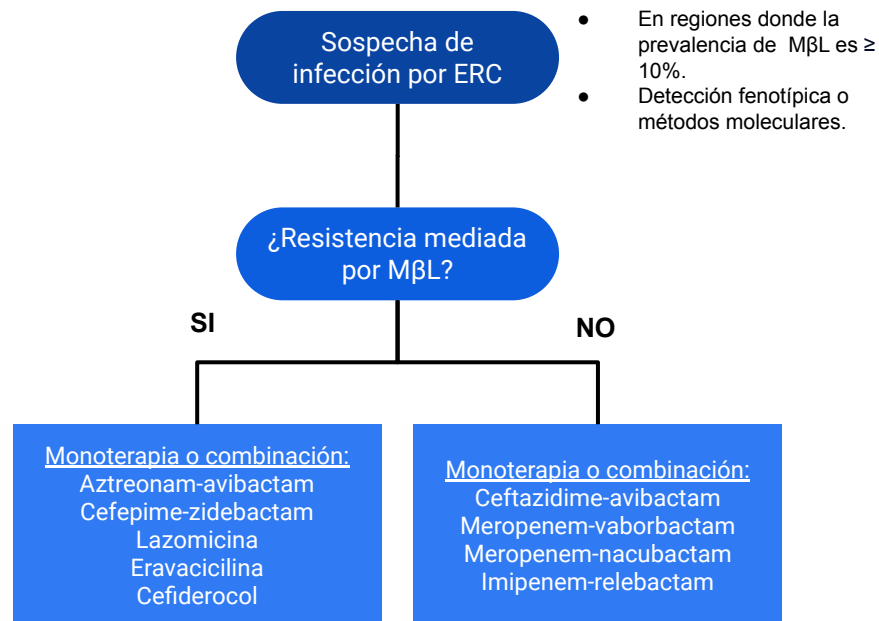
- Infecciones graves por BGN con FR para MDR, aún no confirmadas (sepsis o shock séptico).
- Infecciones potencialmente graves en pacientes colonizados por este tipo de microorganismos.
- Pacientes inmunodeprimidos (ej: neutropenia febril, receptores de trasplantes) con infecciones sistémicas y factores de riesgo, independientemente del estado clínico.

¿Qué tratamientos antimicrobianos empíricos se pueden considerar en Uruguay?

- Ceftazidime-avibactam + aztreonam
- Colistin + tigeciclina + fosfomicina
- Amikacina ± colistin ± tigeciclina ± meropenem

Opciones terapéuticas de primera línea

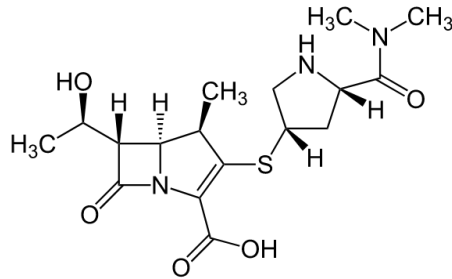
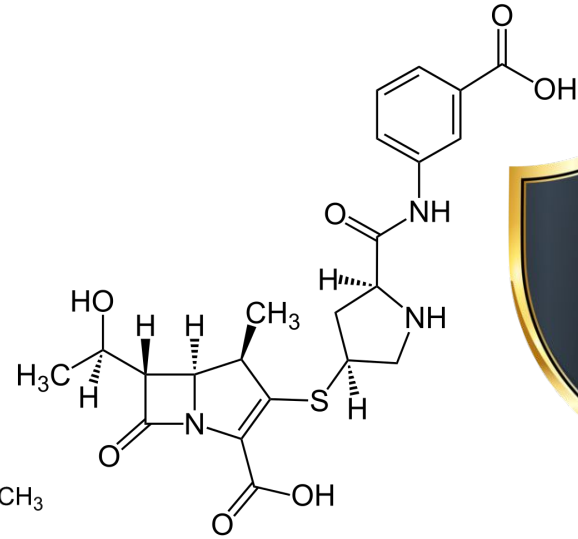
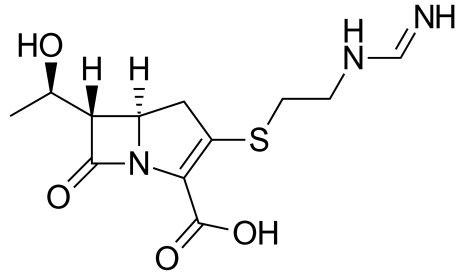
BACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENEMS	TERAPIA RECOMENDADA / EVIDENCIA	TERAPIA ALTERNATIVA / EVIDENCIA
Enterobacterias productoras de KPC	Ceftazidime-avibactam (B-II) Meropenem-varborbactam (B-II)	Imipenem-relebactam (C-III)
Enterobacterias productoras de OXA-48	Ceftazidime-avibactam (B-II)	Cefiderocol (C-III)
Enterobacterias productoras de MBL	Ceftazidime-avibactam + aztreonam (B-II)	Cefiderocol (C-III)
Enterobacterias productoras de carbapenemasas con resistencia a nuevos antimicrobianos (o si otros fármacos activos no son aprobados para la fuente de infección, alto riesgo de toxicidad o alergia)	Meropenem (B-II) Colistina (B-II) Tigeciclina (B-II) Aminoglucósidos (B-II)	Cefiderocol (C-III) Carbapenem infusión prolongada dosis doble (B-III) Fosfomicina (C-II) TMP-SMX (C-III)
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenems	Sulbactam (C-III)	Colistina (C-III) Minociclina (C-III) Tigeciclina (C-III) Aminoglucósidos (C-III) Cefiderocol (C-III)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR/XDR	Ceftolozano-tazobactam (B-II)	Ceftazidime-avibactam (C-III) Imipenem-relebactam (C-III) Colistina (B-II) Cefiderocol (B-III) Aminoglucósidos (C-III)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP-SMX (C-III)	Levofloxacin (B-II)



Consideraciones sobre el tratamiento

- **Terapias combinadas:** recomendadas en pacientes graves, cuando no se puede utilizar ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam o imipenem-relevactam.
- Las polimixinas, la tigeciclina y la fosfomicina utilizadas en **monoterapia** han determinado mala eficacia en los tratamientos y aumento de la mortalidad.
- La **combinación** de estos antimicrobianos en conjunto con aminoglucósidos o carbapenémicos se asoció con resultados significativamente mejores.
- La **infusión continua y prolongada** de β -lactámicos como meropenem, la dosis carga de colistina, tigeciclina, fosfomicina y aminoglucósidos al igual que el intervalo extendido de dosificación para aminoglucósidos, pueden estar asociados a mejores resultados clínicos y microbiológicos.

Casos clínicos



Caso clínico 1:

♂ 74 años.

- **AP:**
 - HTA
 - FA c/alta tasa de bloqueo. Marcapaso colocado hace menos de 6 meses. Anticoagulación con warfarina.
 - Ex alcoholista y tabaquista intenso.
 - Inmunizado contra SARS-COV-2 con 3 dosis de vacuna plataforma ARNm. Cursó COVID-19 leve el mes previo.
- **AEA:** Cursó internación previa por accidente de ACO (hematuria) en otro centro hospitalario, previo a la consulta. Durante la misma se realiza colocación de sonda vesical y recibe tratamiento antimicrobiano con **ceftriaxona** 2g iv día con switch a vo con **cefuroxime axetil** 500 mg cada 12 hs por 7 días y **amoxicilina-clavulánico** 1g cada 8 hs por 5 días por planteo de PNA. Posteriormente tratamiento con **ciprofloxacina** 500 mg cada 12hs por otitis externa.

EA: consulta en puerta de emergencia por cuadro de semanas de evolución dado por astenia, adinamia y anorexia intensa. Hematuria de igual tiempo de evolución, sin dolor lumbar ni síndrome urinario bajo. Niega síndrome prostático. Sensación febril que no constata, chucho solemne en varias oportunidades. Asintomático en lo respiratorio y CV.

Al examen físico: Glasgow 15, qSOFA = 0, TAX 38°C. PyM: levemente hipocoloreado, pliegue hipoelástico. TR menor a 2 seg. Examen psiconeuromuscular, pleuropulmonar, cardiovascular, abdomen y fosas lumbares sin particularidades.

Planteo: se define realizar relevo microbiológicos con examen de orina, urocultivo y hemocultivo x2 + tomografía y ecografía de abdomen/aparato urinario.

TC cráneo: Área hipodensa cortico-subcortical occipital izquierda que retrae el asta occipital del ventrículo lateral ipsilateral de aspecto vascular secular difusa de la sustancia blanca periventricular como elemento de microangiopatía crónica. Resto sin alteraciones a destacar.

Ecografía de aparato urinario: Riñón izquierdo doble vía excretora, no se informa próstata.

Relevos microbiológicos

Hemocultivo x 2

Examen directo hemocultivo primera muestra

Se observan bacilos Gram negativos.

Cultivo de hemocultivo primer frasco

Desarrolla

Via Central Arterial

Informe Final:
Sí

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae

Amikacina	>=32	Resistente
Ampicilina/Sulbactam	>=16	Resistente
Cefepime	>=16	Resistente
Cefotaxima	>=32	Resistente
Ceftazidima	>=32	Resistente
Ciprofloxacina	>=2	Resistente
Colistina	4	Resistente
Fosfomicina	<=32	
Gentamicina	>=8	Resistente
Imipenem	>=16	Resistente
Meropenem	>=16	Resistente
Tigeciclina	1	
Trimetoprim/sulfametoxazol	>=2/38	Resistente

Cepa productora de carbapenemasa NDM

No existe punto de corte para interpretar CIM de fosfomicina en hemocultivos.

Valoración del Hemocultivo 1er F

Positivo

CARGADO 12/05/2022 07:46:17, FINALIZADO 12/05/2022 23:21:21, TIEMPO DE DETECCIÓN 15 h (0 D 15 h) (Bottle=AR226B4C)

Volumen de la botella

10.2

ml

Cultivo de hemocultivo 2do frasco

Sin desarrollo microbiano durante 5 días. Finaliza estudio.

MICROBIOLOGÍA

Responsable de Sección: Prof. Agda. Dra. Verónica Seija

Urocultivo

Cultivo de orina:

Desarrolla más de 100.000 ufc/ml de

Chorro medio

Informe Final:
No

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae

Amikacina	32	Intermedio
Amoxicilina/Ac. clavulánico	>=32	Resistente
Ampicilina	>=32	Resistente
Cefazolina	>=64	Resistente
Cefepime	>=32	Resistente
Ceftazidima	>=64	Resistente
Ceftriaxona	>=64	Resistente
Cefuroxima		Resistente
Ciprofloxacina	>=4	Resistente
Ertapenem	>=8	Resistente
Gentamicina	>=16	Resistente
Nitrofurantoina	128	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	>=128	Resistente
Trimetoprim/sulfametoxazol	>=320	Resistente

Cepa productora de carbapenemasa NDM

Discusión

1. ¿Cuál es su diagnóstico?

Infección urinaria (sin poder descartar prostatitis), por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo NDM complicada con bacteriemia.

2. ¿Qué factores de riesgo identifica para el desarrollo de esta infección en este paciente?

Estadía hospitalaria prolongada, exposición a antibióticos previa, antecedente de manipulación de la vía urinaria, accesos venosos.

3. ¿Qué medidas propone desde el punto de vista de control de infecciones?

Además de las medidas estándar, aislamiento de contacto maximizado. Aislamiento e hisopado inguinorectal de pacientes en la misma sala.

4. ¿Qué plan terapéutico propone? (Dosis, vía y tiempo de tratamiento).

Ceftazidime-avibactam 2,5 grs IV c/8 hs + aztreonam 1g IV c/8 hs a pasar en 3 horas x 21 días. El aztreonam debe diluirse en SG al 5%.

Evolución del paciente

Dada la falta de disponibilidad de fármacos de primera línea, se definió usar tratamiento alternativo combinado con: fosfomicina 4 g c/6 hs IV + tigeciclina 100 mg c/12 hs IV + 1 g de amikacina c/48 hs IV (ajustado al FG) x 21 días.

Evolución clínica favorable, se realiza cambio a VO con fosfomicina 3 g semanal x 5 semanas como tratamiento de consolidación.

Concurre a policlínica una vez finalizado el tratamiento VO. Dado paciente sin clínica infecciosa, sin vía urinaria instrumentada y parámetros PC sin alteraciones, se otorga alta desde el punto de vista infeccioso.

Caso clínico 2:

♀ 57 años, sin antecedentes personales.

- **AEA:** cursando internación prolongada de 8 meses por PTM grave, siniestro de tránsito con coma primario en la escena (GCS 5) por TEC grave. Del resto del balance lesional, trauma cerrado de tórax con volet costal izquierdo, fractura expuesta de cúbito-radio izquierdo. Evoluciona con shock hemorrágico, requerimiento de altas dosis de vasopresores y UCI durante 1 mes. Múltiples complicaciones infecciosas asociadas a los cuidados de la salud y planes antimicrobianos recibidos. Se realiza derivación ventrículo-peritoneal por marcada dilatación ventricular y colección extraaxial crónica frontal derecha. Mejoría del status neurológico con aumento de 2 puntos de Glasgow.
- **EA:** disminución del estatus neurológico, registros febriles y elementos fluxivos a nivel de VVC yugular izquierda.

De la PC se destaca leucocitosis de 15000 a predominio de PMN y ascenso de la PCR a 171.

Relevos microbiológicos

Hemocultivo x 2

Examen directo hemocultivo primera muestra Se observan bacilos Gram negativos.

Cultivo de hemocultivo primer frasco Desarrolla

Vía Central Arterial

Informe Final: *Klebsiella pneumoniae*
 Sí *Acinetobacter baumannii complex*

		Klebsiella pneumoniae	Acinetobacter baumannii complex
Amikacina	>32	Resistente	>=32 Resistente
Ampicilina/Sulbactam	>16/2	Resistente	>=16 Resistente
Aztreonam		Resistente	
Cefepime	>16	Resistente	>=16 Resistente
Ceftazidima	>32	Resistente	>=32 Resistente
Ceftriaxona	>64	Resistente	
Ciprofloxacina	>2	Resistente	>=2 Resistente
Colistina	>4	Resistente	<=1 Intermedio
Fosfomicina	64		
Gentamicina	>8	Resistente	>=8 Resistente
Imipenem	4	Resistente	>=8 Resistente
Meropenem	16	Resistente	>=16 Resistente
Piperacilina/Tazobactam	>64/4	Resistente	>64/4 Resistente
Tigeciclina	1	Sensible	2 Resistente
Trimetoprim/sulfametoxazol		Resistente	>=2/38 Resistente

Cepa productora de carbapenemasa NDM

CLSI no cuenta con puntos de corte para CIM de sensibilidad a colistin. Los valores <= 2 se interpretan como Intermedio. Se recomienda uso en combinación con otros antibióticos.

K. pneumoniae produce NDM

Punta de catéter: estudio bacteriológico

Cultivo bacteriológico Recuento semicuantitativo de Maki 100 ufc de

Yugular Izquierda

Informe Final: *Klebsiella pneumoniae*
 Sí

Cepa productora de carbapenemasa NDM
 Cepa idéntica a la otra muestra

MICROBIOLOGÍA

Responsable de Sección: Prof. Agda. Dra. Verónica Seija

Urocultivo

Cultivo de orina: Desarrolla más de 100.000 ufc/ml de

Sonda vesical

Informe Final: *Enterobacter cloacae complex*
 Sí

		Enterobacter cloacae complex
Amikacina	<=1	Sensible
Amoxicilina/Ac. clavulánico	>=32	Resistente
Cefepime	2	Sensible
Ceftriaxona	>=64	Resistente
Ciprofloxacina	1	Resistente
Ertapenem	<=0.12	Sensible
Gentamicina	8	Resistente
Imipenem		Sensible
Meropenem		Sensible
Piperacilina/Tazobactam	>=128	Resistente
Trimetoprim/sulfametoxazol	>=320	Resistente

Produce Betalactamasa de espectro extendido

Discusión

1. ¿Cuál es su diagnóstico?

Bacteriemia polimicrobiana por *A. baumannii* XDR y *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo NDM.

2. ¿Qué factores de riesgo identifica para el desarrollo de esta infección?

Internación prolongada, ventilación mecánica, SNG, exposición a antibióticos previa, sonda vesical, accesos vasculares.

3. ¿Qué medidas propone desde el punto de vista del control de infecciones?

Además de las medidas estándar, aislamiento de contacto maximizado. Lavado de manos exhaustivo. Aislamiento e hisopado inguinorectal de pacientes en la misma sala.

Evolución del paciente


Dada falta de disponibilidad de tratamientos de primera línea, se realiza tratamiento con tigeciclina 100 mg c/12 hs IV + colistina 300 mg IV día + amikacina 1g IV día x 17 días. Se realiza retiro de VVC.

Paciente evoluciona clínica y hemodinámicamente estable, sin cambios desde el punto de vista neuro-cognitivo, parámetros inflamatorios e infecciosos en descenso. Se suspende tratamientos antibióticos. Paciente fallece semanas después, secundario a terreno clínico de base.

Conclusiones

- Las infecciones por BGN resistentes a carbapenémicos son un problema de salud pública mundial, que determinan elevada morbimortalidad.
- Muchos países (incluido Uruguay), tienen disponibilidad limitada a drogas de primera línea para el tratamiento de estas infecciones.
- En infecciones graves es importante el uso de terapias combinadas o infusiones continuas y prolongadas de β -lactámicos, si los nuevos β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas no están disponibles. No se recomienda la monoterapia, determinan mal pronóstico.
- Las infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos con factores de riesgo para MDR/XDR, en centros de salud con endemia o cursando brote de infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas, deben ser tratadas empíricamente, independientemente de la gravedad.

- Las medidas de prevención y control de estas infecciones, incluyendo prevención de la transmisión mediante medidas de barrera, higiene hospitalaria, control de contaminación ambiental, búsqueda de colonizaciones, entre otras; deben fortalecerse en los hospitales con endemia o en contexto de brotes intrahospitalarios por estos microorganismos.
- Se deben desarrollar estrategias de optimización y uso racional de antimicrobianos, fortaleciendo y adecuando los PROAs de las instituciones a la epidemiología local de cada centro.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2023.



@Infectologia_uy

www.infectologia.edu.uy