



Semana de  
Congresos y  
Jornadas Nacionales



Por un niño sano  
en un mundo mejor



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos : abordaje de germenres multirresistentes

ELIZABETH BOGDANOWICZ  
MÉDICA INFECTÓLOGA PEDIATRA  
DIVISIÓN INFECTOLOGÍA HOSPITAL DE CLÍNICAS  
COMITÉ NACIONAL DE INFECTOLOGÍA SAP



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- Actualmente el intensivista se enfrenta al tratamiento de pacientes con infecciones complejas producidas por gérmenes con patrones de resistencia que implican cada vez menor utilidad clínica de los antimicrobianos de uso habitual y cuyos patrones de sensibilidad varían en forma continua
- Esta situación genera la utilización de antimicrobianos de amplio espectro que fomenta la presión selectiva sobre la flora nosocomial con importantes consecuencias en términos de morbimortalidad y costos asistenciales

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- Se observó utilización inadecuada de ATB en el 17% de los pacientes internados en UCI por infecciones provenientes de la comunidad y en el 34% de pacientes con una infección nosocomial.
- El uso inadecuado alcanzaba al 45% de los tratamientos de infecciones nosocomiales que ocurrían luego de que un paciente hubiera ya recibido ATB por una infección adquirida en la comunidad.

Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- El impacto sobre la supervivencia de los pacientes es significativo:
  - fallecieron el 18% de los tratados adecuadamente,
  - el 42% de quienes recibieron un esquema inapropiado (RR =2.37, IC 95% 1.83-3.08; p < .001).
- Existe buena evidencia a favor del inicio precoz del tratamiento ATB en los casos de neumonía , bacteriemias sepsis y shock séptico donde cada hora de retraso aumenta la morbimortalidad.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



Terapia anti-infecciosa en la sepsis: las primeras horas son las de oro

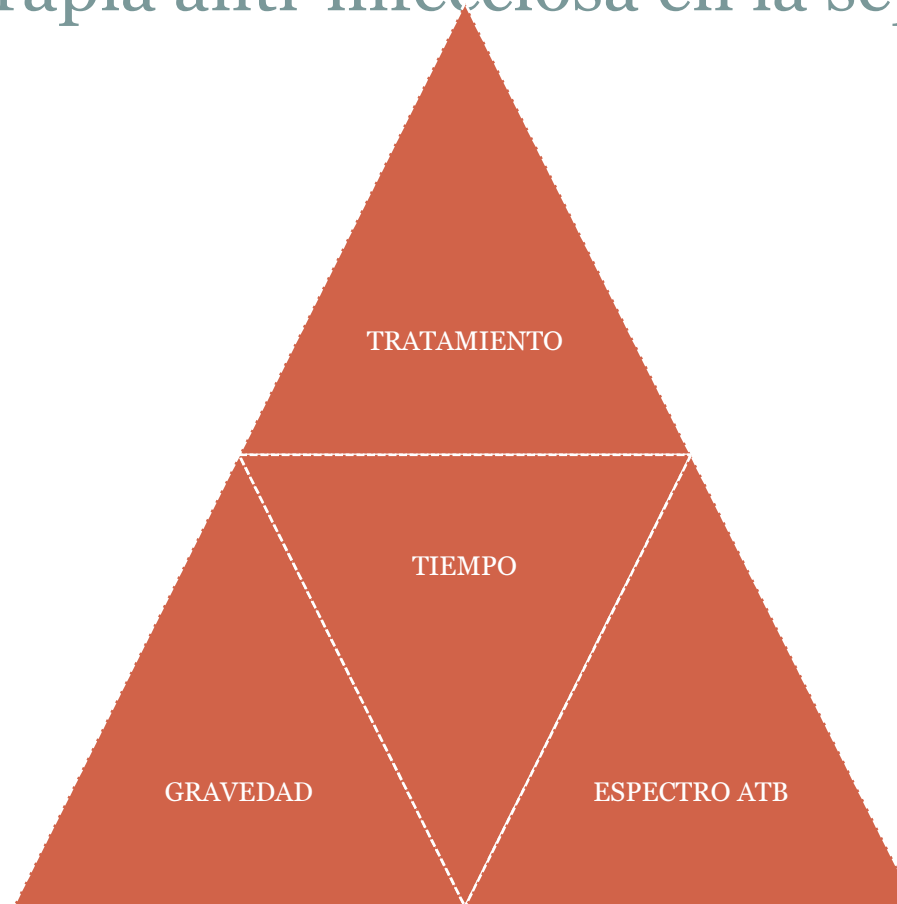
Diagnostico precoz  
Hemocultivos  
Imágenes

ATB  
Combinados  
Amplio espectro  
Endovenosos

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## Terapia anti-infecciosa en la sepsis



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## Paradigma del uso de antibióticos:

- Golpear rápido y fuerte con tratamiento empírico apropiado
- De ser posible: Duración corta y descalar

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA ANTIBIOTICA





# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



**Microorganismo multirresistente**

**Resistente  
al menos a 2 ó 3 clases de ATB  
o  
a un número variable de drogas individuales**



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



Microorganismo panresistente

**resistente a todos los agentes comerciales,  
incluidos los no tradicionales  
(polimixina, sulbactam, minociclina y tigeciclina)**



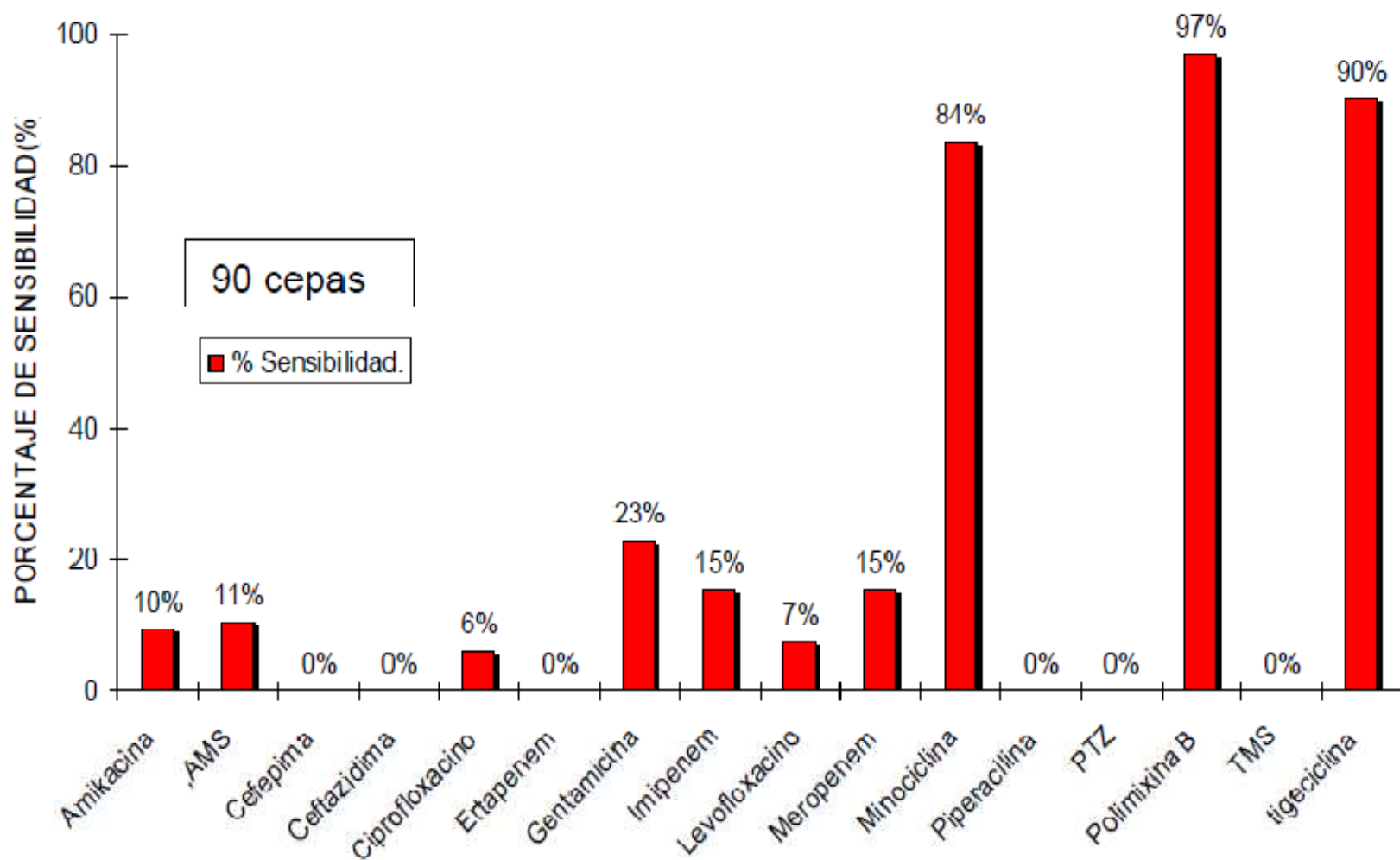
# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## Acinetobacter spp



# PATRON DE SENSIBILIDAD DE ACINETOBACTER SPP EN UCIP ENERO 2010 A DICIEMBRE 2016



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO : DROGAS CON ACTIVIDAD RECONOCIDA

- Carbapenems
- Sulbactam
- Fluorquinolonas
- Aminoglicosidos
- Colistin
- Rifampicina
- Tigeciclina

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- **Imipenem o Meropenem:** son las drogas de elección para el tratamiento para infecciones por *Acinetobacter*
- Son antibióticos tiempo dependientes

## **RECORDAR**

- Imipenem: en meningitis puede producir convulsiones
- Meropenem: la penetración de meropenem en LCR :  
radio entre AUC CSF/AUC suero de 4% (2–8%).

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

## Carbapenems

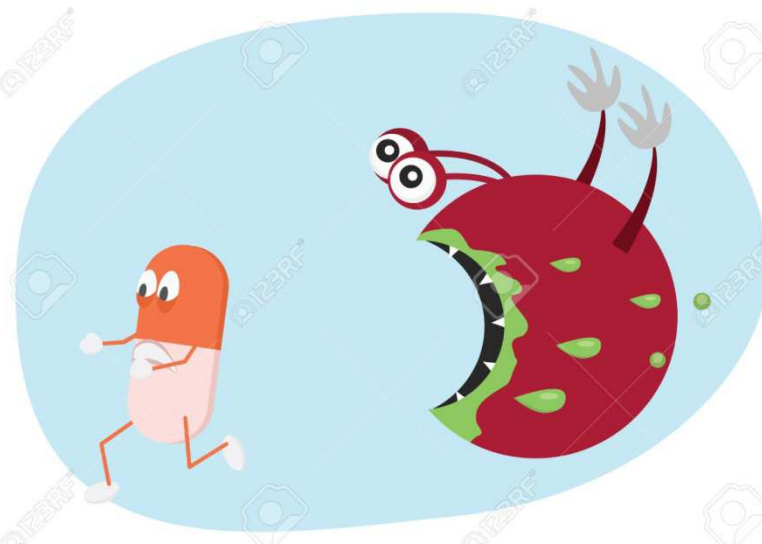
Grupo 1	Actividad limitada contra BGN no fermentadores Util en infecciones severas de la comunidad	Ertapenem
Grupo 2	Actividad de muy amplio espectro Activos contra BGN no fermentadores Util en infecciones nosocomiales severas	Imipenem Meropenem
Grupo 3	Incluye carbapenemes con actividad contra SAMR – SCNMR	Compuestos en desarrollo

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## Acinetobacter : la resistencia antibiótica

La resistencia a carbapenemes en Argentina se calcula entre 45 – 50 % en CABA y 6% en el resto del país





# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## Colistín

- Es un polipéptido catiónico de la familia de las polimixinas (polimixina E, colistimetato o sulfometato de colistina)
- El colistín se utilizó en las décadas de 1960 y 1970 pero su neurotoxicidad y nefrotoxicidad limitaron su uso
- Los compuestos actuales reconocen menor nefrotoxicidad
- Son bactericidas; al actuar sobre la pared bacteriana ya que inducen la muerte celular por lisis (detergentes o tensioactivos catiónicos)
- Pobre capacidad de difusión
- Espectro limitado a BGN y su actividad es concentración dependiente
- Es infrecuente la resistencia adquirida a este grupo de drogas pero se reporta hasta un 19%
- Los principales mecanismos son la reducción de la permeabilidad en ME de LPS y bombas de eflujo.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

- Administrar dosis carga de colistin
- Dosis general: I.M., I.V.: 2.5-5 mg/kg/día, dividido cada 6-12 horas
- No esta bien establecida la dosificación en la insuficiencia renal.
  - ClCr > 50 ml/minuto: No requiere ajuste de dosis.
  - ClCr: 10-50 ml/minuto: Aumentar el intervalo posológico a c/12-24 h.
  - ClCr < 10 ml/minuto: Aumentar el intervalo posológico a c/24-48h.
  - Dar dosis adicional post HD.
- Duración del tratamiento: 12 – 14 días. La posibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistente a colistin y la emergencia de MO intrínsecamente resistentes (*Proteus*, *Serratia*) es posible.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

## Acinetobacter : las controversias

- la superioridad de la monoterapia vs. la biterapia
- el colistin como único tratamiento
- la respuesta favorable al tratamiento a pesar de resistencia in vitro de las cepas
- el beneficio de prolongar infusión de carbapenems
- adicionar drogas no convencionales para bacilos gram negativos (BGN) como rifampicina y tetracinas

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA

La combinación de ATB para tratar infecciones por cepas sensibles se basa en :

- Buscar un efecto sinérgico que mejore los resultados de una droga individual
- Disminuir los efectos adversos
- Prevenir la emergencia de cepas resistentes.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA FRENTE A CEPAS RESISTENTES

- El tratamiento sinérgico es una opción válida ante la falta de sensibilidad de las cepas de *Acinetobacter*
- Se debe probar la sinergia en cada cepa individual y controlar la evolución del paciente

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

## LA INFUSION CONTINUA DE ANTIBIÓTICOS TIEMPO DEPENDIENTES

- La importancia de mantener concentraciones séricas de los B-lactámicos por encima de la CIM fue demostrada ya en 1980
- En este grupo de ATBs, el modelo PK/PD que mejor estima el éxito clínico es el  $T > CIM$
- Valores de  $T > CIM$  alrededor del 40-60% del intervalo de dosis son capaces de predecir éxito clínico y bacteriológico
- Con ATB en infusión continua es factible mantener concentraciones de la droga por encima de la CIM del patógeno por un período óptimo de tiempo ( $T > CIM$ ) en sangre y en el sitio de la infección
- Otra ventaja de usar los B-lactámicos en infusión continua parece ser la menor dosis diaria del agente requerido para alcanzar la meta PK/PD comparada con la dosis estándar intermitente promoviendo un beneficio clínico y económico
- Se deben considerar ciertas limitaciones al momento de decidir usar infusión continua (estabilidad de la droga, temperatura).
- Ciertas drogas son físicamente y químicamente estables por sólo un período corto de tiempo cuando son diluidas en un gran volumen a temperatura ambiente

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DURACION DE LA ESTABILIDAD</b>
Ceftazidime	24 hrs
Cefepime	24 hrs
Piperacilina/Tazobactam	24 hrs
Aztreonam	12 hrs
Meropenem	12 hrs
Imipenem /Cilastatina	3.5 hrs

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos





# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

## CARBAPENEMASAS PLASMIDICAS

CARBAPENEMASAS  
CLASE A

CARBAPENEMASAS  
CLASE B

CARBAPENEMASAS  
CLASE C

CARBAPENEMASAS  
TIPO KPC

METALOENZIMAS  
VIM , IMP , NDM

CARBAPENEMASAS  
TIPO OXA

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- Las carbapenemasas clase A confieren un fenotipo con pérdida marcada de sensibilidad a los carbapenémicos y un perfil hidrolítico que incluye el aztreonam y en menor medida a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. No son inhibidas por el EDTA, pero como peculiaridad destaca la inhibición parcial por ácido clavulánico (mejor con tazobactam)
- El grupo más importante de carbapenemasas lo constituyen las metallo-betalactamasas que tienen un perfil hidrolítico que incluye todos los antibióticos betalactámicos con la excepción del aztreonam y no se inhiben por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam
- Las enzimas tipo OXA resultan poco inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. En un antibiograma habitual de *K. pneumoniae* o *E. coli*, enterobacterias en las que mayoritariamente se ha encontrado la OXA-48, se ve resistencia a las penicilinas y sus asociaciones con los inhibidores de betalactamasas de clase A, sensibles a las cefalosporinas y con pérdida de sensibilidad a los carbapenémicos.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

## BACTERIAS KPC

- Cepas con susceptibilidad disminuida a carbapenemes
- Cepas resistentes a carbapenemes
- Cepas resistentes a colistín



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## EL PROBLEMA DE LA MULTIRRESISTENCIA : A PROPÓSITO DE UNA EXPERIENCIA

Estudio retrospectivo longitudinal, descriptivo realizado entre 01/01/2010 y el 31/12/2015.

Se incluyeron todos los pacientes con aislamiento de 2 o más especies diferentes de e-KPC por episodio de infección.

Para el análisis se confeccionó una base de datos clínicos y microbiológicos.

Identificación: espectrometría de masa, MALDI/TOF. Prueba de sensibilidad ATB por sistema Phoenix, tigeciclina y fosfomicina con discos.

PCR para gen blaKPC.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



De un total de 166 episodios de infecciones por eKPC, hubo 6 (3,6%) con aislamiento de 2 o más especies diferentes de e-KPC en el mismo episodio en 5 pacientes.

Todas las infecciones fueron hospitalarias.

Promedio de estadía hasta el episodio: 22 días (9-46).

Todos fueron infección del sitio quirúrgico (ISQ) con adecuado drenaje del foco, ninguno tuvo bacteriemia

Episodio	ISQ Tipo de cirugía	Aislamientos	Factores de riesgo				Tratamientos			
			Comorbilidad	Infección/ colonización KPC previa al episodio	Estadía previa al episodio (días)	ATB previos al episodio	Esquema ATB 1	Esquema ATB 2	Días hasta tratamiento combinado adecuado	Evolución
1	ORL	<i>E. cloacae</i>	ELP	No	16	Amoxicilina Piperacilina tazobactam	Tigeciclina	Tigeciclina Ciprofloxacina	40	B
		<i>S. marcescens</i>								
2	Tórax	<i>E. cloacae</i>	ELP	SI	46	Piperacilina tazobactam Tigeciclina Colistin-Rifampicina Meropenem	Tigeciclina Ciprofloxacina		0	B
		<i>S. marcescens</i>								
3	Gastro-intestinal	<i>K. pneumoniae</i>	No	No	33	Cefalotina Ceftriaxone Ornidazol Piperacilina tazobactam Meropenem	Tigeciclina	Tigeciclina Amikacina	3	B
		<i>E. cloacae</i>								
4	Oncológica	<i>K. pneumoniae</i>	Neoplasia de piso de boca	No	9	Ampicilina-sulbactam	Sin tratamiento antibiótico adecuado a la sensibilidad			F
		<i>K. oxytoca</i>								
5	Vascular	<i>K. pneumoniae</i>	CARDIOP CONG	SI	32	Piperacilina tazobactam Meropenem	Colistin- Imipenem Colistin- Meropenem	Colistin- Meropenem Ciprofloxacina	14	F
		<i>E. cloacae</i>								
		<i>C. freundii</i>								
6	Ginecológica	<i>E. coli</i>	No	No	14	Piperacilina tazobactam Ceftriaxone Ciprofloxacina Ampicilina-sulbactam Imipenem	Colistin-Tigeciclina		Monoterapia	B
		<i>K. pneumoniae</i>								

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



Los 13 aislamientos de e-KPC fueron resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

El 100% de *K. pneumoniae*-KPC fueron sensibles a colistin y amikacina, con sensibilidad variable a ciprofloxacina, TMS, tigeciclina y fosfomicina.

El 100% de *E. cloacae*-KPC fueron sensibles a colistin, amikacina, gentamicina y fosfomicina, con sensibilidad variable a ciprofloxacina, TMS y tigeciclina.

Tres episodios, en 2 pacientes, fueron tratados con antibióticos combinados de acuerdo a sensibilidad y sobrevivieron.

Un paciente no recibió tratamiento antibiótico adecuado y falleció, otro recibió tratamiento combinado inadecuado y falleció a los 14 días del episodio.

La tasa de mortalidad fue 40%

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## Antibióticos útiles

- Carbapenemes
- Colistin
- Aminoglucósidos
- Rifampicina
- Fosfomicina
- Tigeciclina





# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## FOSFOMICINA

- Inhibe a la enzima pyruvyl-transferasa, requerida para la síntesis de la pared celular
- Bactericida frente a G+ y G-.
- Bajo potencial de resistencia cruzada con otras clases de ATB.
- Escasos efectos adversos.
- Sinergismo en combinación con betalactámicos frente a Pseudomonas.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- Se considera resistente a MIC > 64 mg/L
- Buena concentración tisular, más en inflamación
- Dosis 200-400 mg/kg/día, distribuidos en 2-3 administraciones diarias.
- Coadministrada con B-lactámicos y aminoglucósidos.
- Se necesitan más estudios para evaluar su efectividad en el tratamiento de infecciones por bacterias KPC .

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



## TIGECICLINA

- Semisintético. Familia nueva: Glicilciclinas. Derivado de la minociclina.
- Inhibe la síntesis proteica por unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano.
- Efecto post ATB .
- La optimización de su eficacia se logra con la relación AUC/MIC.
- No pasa la barrera hematoencefalica.
- Bacterioestático = NO utilizar como monoterapia en bacteriemias.
- No lo afectan los mecanismos de R de las tetraciclinas.
- No efectiva frente a Pseudomonas sp

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- Sinergismo descrito con rifampicina y amikacina y eventualmente sinergismo bactericida (con amikacina, colistin).
- Dosis recomendada: Inicial 1,5mg/kg en dosis única (Dosis max 100mg) seguido de 1mg/kg cada 12.h (Dosis máx 50mg/12h).
- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática: se han registrado casos de disfunción hepática e insuficiencia hepática clínicamente significativos: monitorizar función hepática
- Efectos adversos: más frecuente náuseas y vómitos, pancreatitis.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

## CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR BACTERIAS KPC

- La elección del tratamiento antibiótico frente a de infecciones por EPC es controvertida.
- La mayoría de la información que disponemos actualmente se basa en estudios retrospectivos, observacionales y series de casos frente a EPC tipo VIM o KPC.
- Para establecer una adecuada estrategia terapéutica deberíamos basarnos en ensayos controlados aleatorizados, de los que sin embargo no disponemos hasta la fecha.
- Nos encontramos con limitadas opciones terapéuticas que nos han obligado a reutilizar antibióticos como son las polimixinas, debido a su alta sensibilidad frente a EPC

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



**Alerta epidemiológico:  
EMERGENCIA DE RESISTENCIA  
PLASMÍDICA (TRANSFERIBLE) A  
COLISTINA/POLIMIXINA B MCR-1\* en  
Argentina**



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- La emergencia de resistencia a la colistina/polimixina es preocupante, ya que en la práctica clínica se considera uno de los últimos (y a veces únicos) agentes efectivos para el tratamiento de bacterias con resistencia a múltiples antibióticos, como los productores de carbapenemasas (KPC, NDM, OXA-48, etc).
- Recientemente, se ha detectado el gen llamado mcr-1 (“Mobile Colistin Resistance”) que confiere resistencia a colistina/polimixina y que se encuentra localizado en elementos genéticos móviles (plásmidos), por lo que por primera vez, las bacterias han adquirido la capacidad de compartir la resistencia a las polimixinas, extendiendo así la resistencia a otros organismos.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- el tratamiento combinado se ha mostrado superior frente a la monoterapia en términos de supervivencia.
- Son muchas las combinaciones que se han descrito:
  - colistina/tigeciclina
  - colistina/carbapenems
  - colistina/aminoglucósidos
  - carbapenems /aminoglucósidos
  - colistina/rifampicina



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



<b>PRODUCTO</b>	<b>GRUPO DE ANTIBIOTICO</b>	<b>Actividad contra Enterobacterias BLEE</b>	<b>Actividad contra BGN NF</b>
Ceftolozane/ Tazobactam (ZERBAXA MSD)	Cefalosporina + inhibidor de beta lactamasas	Si	Si
Ceftazidime / Avibactam (AVYCAZ ACTAVIS)	Cefalosporina + inhibidor de betalactamasas	Si	Si
Ceftarolina/ Avibactam Fase III	Cefalosporina anti SAMR + inhibidor de beta lactamasas	Si	No
Imipenem / Relebactam Fase III	Carbapenem + inhibidor de betalactamasas	Si	Si
Plazomicin Fase III	Aminoglucósido	Si	No
Eravacyclina Fase III	Fluorociclina	Si	No

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- Avibactam aparece como una alternativa de tratamiento muy promisorio contra bacterias KPC
- Avibactam está actualmente en desarrollo clínico en combinación con los antibióticos  $\beta$ -lactámicos ceftazidima, ceftarolina fosamil y aztreonam
- Avibactam tiene un mecanismo de acción inusual: es un inhibidor covalente que actúa a través de la apertura del anillo
- En contraste con otros inhibidores de  $\beta$ -lactamasa actualmente utilizados, esta reacción es reversible.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- Relebactam es un inhibidor del diazabicyclooctano con actividad frente a un amplio espectro de  $\beta$ -lactamasas, incluidas la clase A ( $\beta$ -lactamasas de amplio espectro [ESBL] y KPC) y las enzimas de clase C (AmpC)
- Cuando se combina con imipenem, el relebactam ha demostrado una sinergia dosis-dependiente frente a un pequeño número de cepas Enterobacteriaceae productoras de *bla*<sub>KPC</sub>
- Relebactam con imipenem ha demostrado actividad contra *P. aeruginosa*, incluyendo aislamientos con *oprD* *deprimido* y aumento de la *expresión de ampC*
- La adición de relebactam no mejoró la *actividad* del imipenem contra *A. baumannii*

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos



- Eravaciclina está estrechamente relacionado la glicilglicina tigeciclina y los antibióticos de la familia de las tetraciclinas.
- Eravaciclina ha mostrado amplio espectro de actividad contra una variedad de bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Enterobacteriaceae* resistentes a los carbapenemes
- Este antibiótico mantiene la actividad in vitro contra *Enterobacteriaceae* que llevan el gen mcr-1 causante de la resistencia a la polimixina b/colistina.

# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

La resistencia antimicrobiana supone una amenaza cada vez mayor para la salud pública mundial y requiere medidas por parte de sectores del gobierno y de la sociedad toda .



# Uso adecuado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos

