



Terapia de combinación ¿cuándo menos es más?



Acinetobacter spp : ¿Cuál mejor combinación terapéutica??



Elizabeth Bogdanowicz
Médica Infectóloga Pediatra

HSM – UBA

Comité Nacional de Infectología SAP

El microorganismo y su epidemiología



Acinetobacter spp : Epidemiología

- Es un BGNNF que se ve cocobacilo en su fase estacionaria , Gram variable , encapsulado e inmóvil
- Es fundamentalmente un germen“OPORTUNISTA”,
- Tiene un número limitado de factores de virulencia y precisa de alteraciones en los mecanismos de defensa normales del huésped para ser el patógeno de una infección.
- La mayoría de los pacientes afectados están críticamente enfermos o son inmunocomprometidos

Acinetobacter spp : Epidemiología

LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL SON :

- la duración de la estadía hospitalaria
- cirugía mayor
- infecciones previas,
- colonización fecal
- tratamiento antibiótico de amplio espectro previo con cefalosporinas 3^oG, carbapenems y fluoroquinolonas
- uso de catéteres venoso , urinarios
- unidades de quemados
- asistencia respiratoria mecánica
- nutrición parenteral.

Acinetobacter spp : Epidemiología

RESERVORIOS HUMANOS

Pacientes colonizados :

- piel
- faringe
- axilas
- ingles
- periné
- tracto digestivo.

Pacientes infectados:

- neumonía
- traqueobronquitis
- bacteriemias
- ITU
- infecciones del SNC
- infecciones de PPB
- peritonitis terciaria

Personal de la salud:

- manos del equipo asistencial

RESERVORIOS INANIMADOS

Equipamientos médicos:

- respiradores
- tubuladuras
- estetoscopios
- monitores
- nebulizadores y aspiradores .

Medioambiente hospitalario:

- camas
- ropa de cama
- colchones
- almohadas
- cortinas
- trapeadores
- dispensers de jabón y antisépticos
- tachos de basura
- teclados de computadoras

Acinetobacter spp : Epidemiología

- Hasta el 25% de los adultos sanos ambulatorios presentan colonización cutánea
- El 7% de los adultos y lactantes presentan colonización faríngea transitoria
- La adquisición de Acinetobacter ocurre, en general, luego de 2 a 3 semanas de estadía hospitalaria
- Es frecuentemente aislado de muestras respiratorias de pacientes intubados aunque su verdadero rol patogénico es discutido

Acinetobacter : patogenicidad



Acinetobacter : patogenicidad

- La gravedad de la infección por Acinetobacter depende de :
 - la cepa infectante
 - el sitio de infección
 - el tratamiento empírico inicial
 - el tratamiento definitivo definitivo
- La localización más frecuente es la neumonía asociada a ventilador
- La localización que supone la mayor dificultad terapéutica es la infección del SNC
- Puede tener comportamiento epidémico o endémico

Acinetobacter : la resistencia antibiótica



Acinetobacter : la resistencia antibiótica

- Acinetobacter presenta mecanismos de resistencia intrínsecos y tiene la capacidad de adquirir genes de resistencia secundaria a la presión selectiva antimicrobiana resultando en la multiresistencia (MR)
- Acinetobacter presenta resistencia natural a:
 - ampicilina
 - amoxicilina-clavulánico
 - aztreonam
 - cefalosporinas de 1° y 2° generación
 - ceftriaxona, cefotaxima
 - macrólidos

Acinetobacter : la resistencia antibiótica

Acinetobacter multirresistente

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



Acinetobacter : la resistencia antibiótica

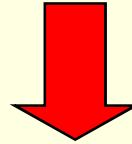
Acinetobacter multirresistente

- Tiene resistencia in vitro a ≥ 5 de los siguientes antimicrobianos (ATM): ticarcilina, aztreonam, ceftazidima, ampicilina sulbactam, imipenem, tobramicina o amikacina y ciprofloxacina.
- En general, son aquellas cepas que son resistentes a todos los agentes habitualmente recomendados para el tratamiento



Acinetobacter : la resistencia antibiótica

Acinetobacter panresistente



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



Acinetobacter : la resistencia antibiótica

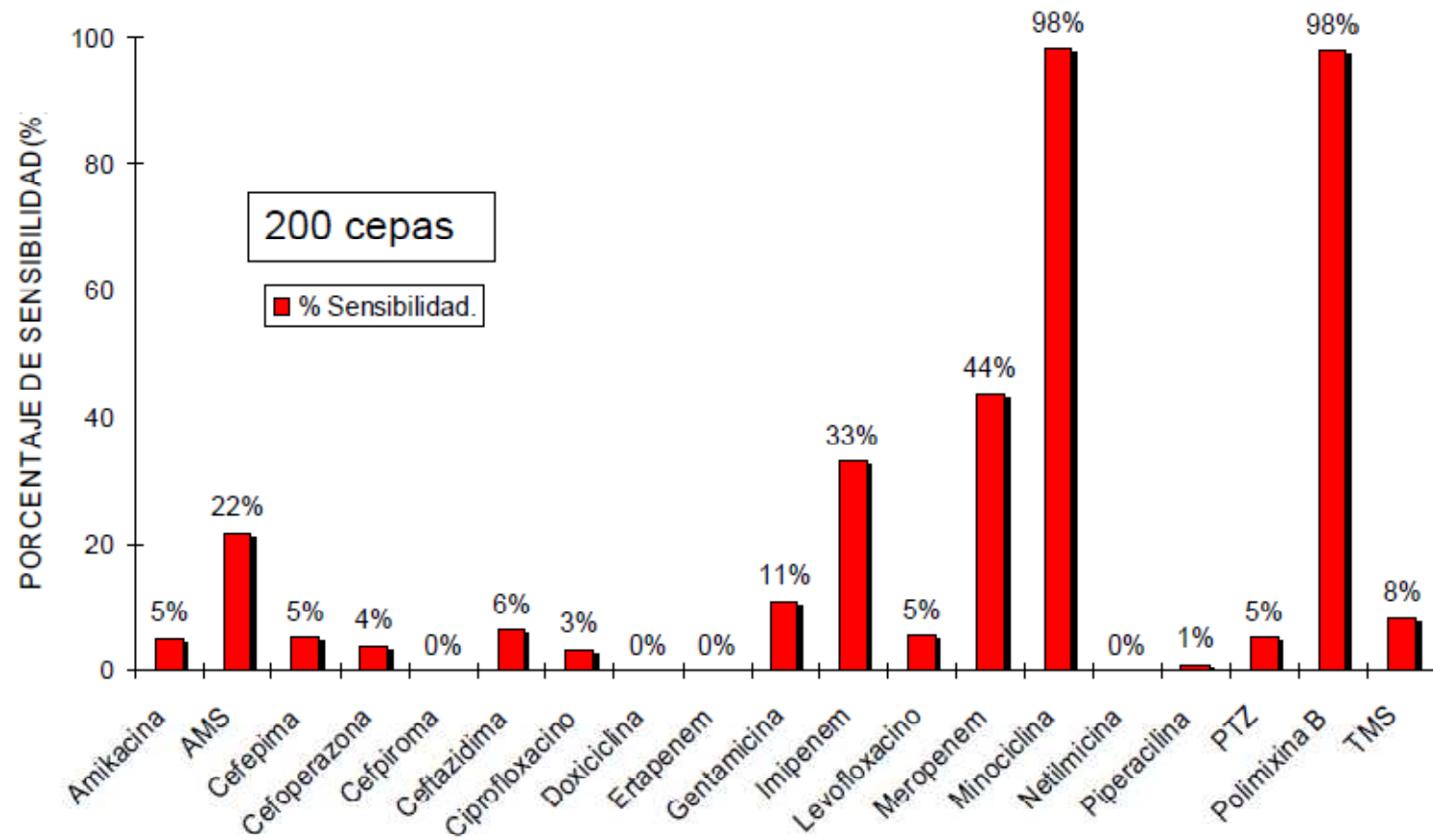
MECANISMOS DE RESISTENCIA EN ACINETOBACTER

- Resistencia por producción de β lactamasas
- La adquisición de β -lactamasas secundarias plasmídicas
- Resistencia por baja permeabilidad de la membrana externa: la OprD es una proteína que funciona a manera de canal de entrada de los aminoácidos básicos y de los carbapenem , conocida con el nombre de porina
- Resistencia medida por las bombas de eflujo activo del antibiótico hacia el exterior: este es un mecanismo descrito más recientemente .Se evidenció cuando toda la resistencia a los β lactámicos diferentes a los carbapenem no pudo ser atribuida completamente a la baja permeabilidad de la membrana externa.
- Resistencia por alteración del sitio blanco: cuando aparece condiciona resistencia a los β -lactámicos .

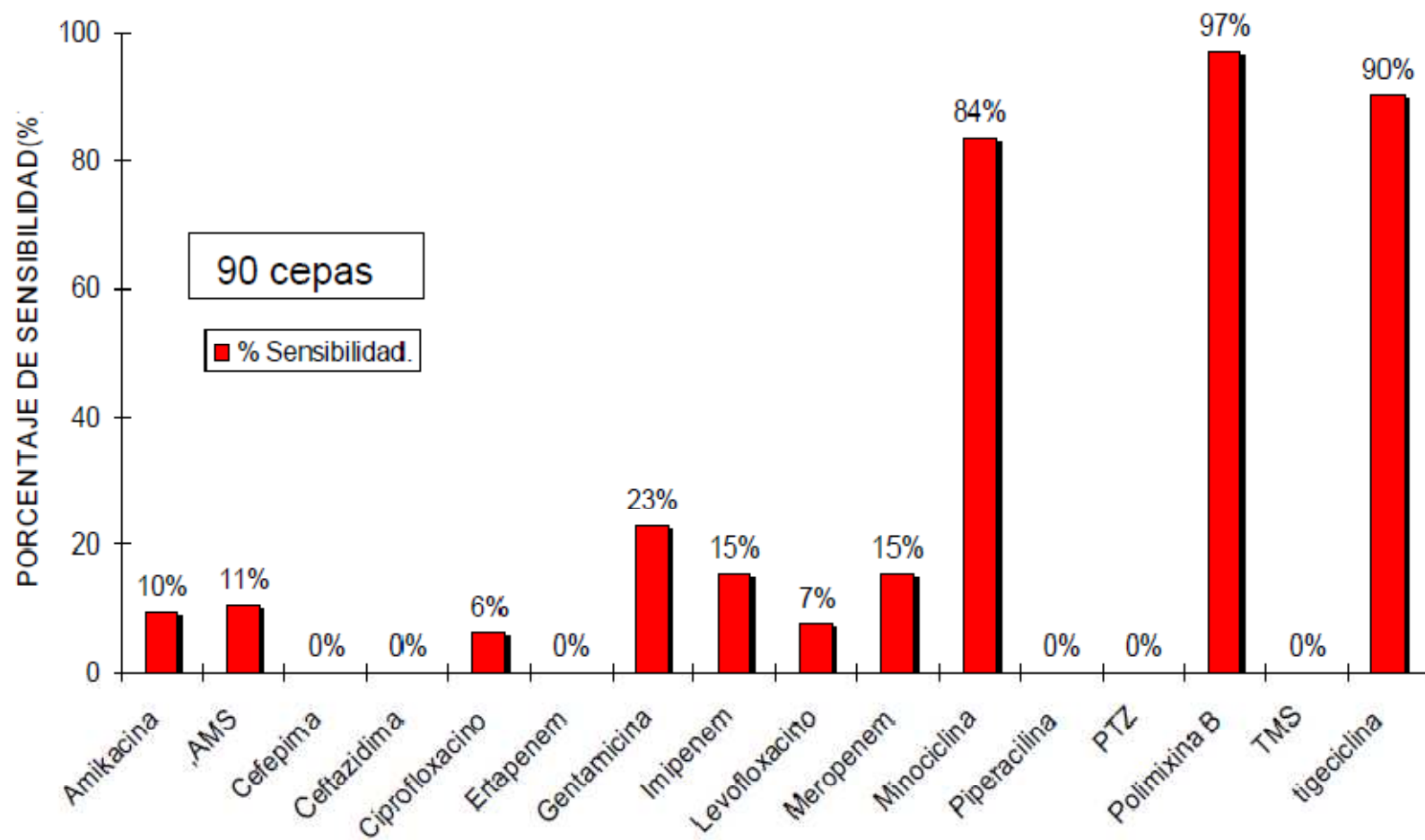
Acinetobacter : la resistencia antibiótica

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

Patrón de sensibilidad: *Acinetobacter* sp.
Enero 2000-Diciembre 2005
UTI



Patrón de sensibilidad: *Acinetobacter* sp.
Enero 2006-Diciembre 2010
UTI



Acinetobacter : el tratamiento



Acinetobacter : el tratamiento

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO : DROGAS CON ACTIVIDAD RECONOCIDA

- Carbapenems
- Sulbactam
- Fluorquinolonas
- Aminoglucosidos
- Colistin
- Rifampicina
- Tigeciclina

Acinetobacter : el tratamiento

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

Acinetobacter : el tratamiento

- **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%).

Acinetobacter : el tratamiento

Inhibidores de B-lactamasa

- Sulbactam es la droga más eficaz y ampliamente estudiada
- Tiene efecto bacteriostático a través de la unión con las PBP2
- Se ha administrado con ampicilina en una relación 2:1 ya que sulbactam solo no está disponible
- La presencia de un betalactámico, como la ampicilina, en combinación con el inhibidor de las β -lactamasas, no parece contribuir a la actividad o la sinergia
- No se recomienda su uso en monoterapia en pacientes con infecciones graves.

Acinetobacter : el tratamiento

Inhibidores de B-lactamasa

- Los datos en humanos reportan una tasa de cura del 80-90% en pacientes con y sin bacteriemia y una tasa de eficacia similar a imipenem-cilastatina
- En otro estudio, en adultos , el 67,5% de los pacientes con diferentes tipos de infecciones por Acinetobacter resistentes a carbapenems mejoraron o se curaron con AMS.

Acinetobacter : el tratamiento

Fluoroquinolonas:

- Algunas cepas pueden ser sensibles a ciprofloxacina y levofloxacina (6-7%).
- Concentración de ciprofloxacina en LCR: 6-37% de las [séricas]
- Acinetobacter sensible: ≤ 1 ug/mL
- IDSA recomienda ciprofloxacina para pacientes que no respondan al tratamiento o no puedan recibir tratamientos alternativos.
- Resistencia por mutaciones de la ADN-girasa y la topoisomerasa.
- Precaución al utilizarlas en niños
- Otras fluorquinolonas como gemifloxacina y gatifloxacina refieren tener mayor actividad in vitro pero no contamos con trabajos in vivo, por lo que la eficacia de estas drogas es difícil de determinar

Acinetobacter : el tratamiento

Aminoglucósidos:

- Son drogas que coadyuvan en el tratamiento
- Pobre penetración de la BHE por via EV
- Resistencia: alteración del sitio de acción ribosomal, ↓captura y modificación enzimática del ATB (plásmidos o transposones)
- En infecciones de SNC por este germen multirresistente debe usarse intratecal o intraventricular + ATB sistémicos (carbapenems o polimixinas)
 - Gentamicina: 4-8 mg/d
 - Amikacina: 5-50 mg/d (30mg/d)

Acinetobacter : el tratamiento

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.

Acinetobacter : el tratamiento

Colistín

- El 60 % es excretado por orina sin cambios por lo que requiere ajustar dosis a la función renal
- Aunque faltan datos farmacocinéticos de alta calidad, se conoce que la colistin tiene pobre penetración en LCR y tejido pulmonar
- Esta fue la base para evaluar la posibilidad de administración de colistin por vía intratecal o intraventricular y su uso en nebulización
- Diversos estudios observacionales han mostrado tasas de curación o mejoría tras el tratamiento con colistin del 57-77% en pacientes gravemente enfermos con infecciones por *A. baumannii* multirresistente (incluyendo neumonía, bacteriemia, sepsis, infección intraabdominal e infección del SNC).

Acinetobacter : el tratamiento

Rifampicina

- La mayor parte de la evidencia sobre su eficacia en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* se deriva de modelos experimentales
- Diversos estudios in vivo e in vitro han demostrado que rifampicina tiene el mayor poder bactericida dentro de los antibióticos testados y que en monoterapia es eficaz en el tratamiento de neumonía experimental causada por *A. baumannii* multi y panresistente en ratones inmunocompetente
- Puede ser útil, en combinación con otros ATB como colistín, carbapenemes
- Puede existir sinergia in vitro entre rifampicina y colistin

Acinetobacter : el tratamiento

Tigeciclina

- Es una glicilciclina que actúa inhibiendo la síntesis proteica por unión a la subunidad 30 S del ribosoma bacteriano produciendo un efecto bacteriostático
- En 2006 se lanzó con dos indicaciones: infección complicada de piel y partes blandas, e infección intraabdominal complicada en adultos
- Espectro amplio : SAMR, *Acinetobacter*, enterobacterias productoras de BLEE y KPC
- No requiere ajustes en la insuficiencia renal
- Debe ser usado con cautela en pacientes con alteraciones hepáticas
- Puede verse efecto sinérgico con otros antibióticos como amikacina y piperacilina-tazobactan

Acinetobacter : el tratamiento

Tigeciclina

- Su perfil farmacocinético no sustenta su uso como tratamiento de la meningitis dado su penetración en el LCR de pacientes con meninges no inflamadas
- Ya se han detectado resistencias de alto nivel a este antibiótico en algunas cepas, determinadas por la suprarregulación de bombas de eflujo mediadas cromosómicamente

Acinetobacter : las controversias



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
- el uso de antibióticos inhalatorios

Acinetobacter : las controversias

LA MONOTERAPIA Y LA EFECTIVIDAD DEL COLISTIN

- Imipenem vs Colistín EV en NAV por Acinetobacter sensible y resistente a imipenem : ambos regímenes son igualmente seguros y eficaces con una tasa de éxito del 57%
- Nefrotoxicidad y tasa de curación en 43 pacientes en UTI con NAV y bacteriemia por Acinetobacter sólo sensible a colistín con monoterapia y con tratamientos combinados con carbapenems , piperacilina/tazobactam , AMS , aminoglucósidos y ciprofloxacina con una tasa de curación comparable en ambos grupos del 74.4% y una tasa de nefrotoxicidad fue de 18.6%
- Los estudios son variables y no comparables pero permiten reconocer al colistin como una herramienta muy importante para el tratamiento de infecciones por Acinetobacter
- Existen dudas sobre su acción a nivel pulmonar por la baja concentración que alcanza por lo que se sugiere hacer terapia combinada incluso con drogas resistentes in vitro o una nueva droga activa para el tratamiento de la NAV

Acinetobacter : las controversias

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.

Acinetobacter : las controversias

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

Acinetobacter : las controversias

la sinergia in vitro muchas veces no se traslada a los resultados clínicos ni a los modelos experimentales, por eso es tan difícil determinar la eficacia

Acinetobacter : las controversias

MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA FRENTE A CEPAS RESISTENTES

- La falta de ensayos clínicos controlados hace difícil evaluar el papel de la sinergia o la terapia combinada en el tratamiento de la infección por *A. baumannii* multirresistente
- Diferentes estudios han demostrado resultados contradictorios para las mismas combinaciones de antibióticos
- Se probaron muchas combinaciones, la mayoría con colistin, carbapenems, rifampicina, azitromicina, fluorquinolonas y sulbactam

Acinetobacter : las controversias

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 física y químicamente estables por sólo un período corto de tiempo cuando son diluídas en un gran volumen a temperatura ambiente

Acinetobacter : las controversias

Droga	Duración de la estabilidad
Cefepime /ceftazidime	24 hrs
Piperacilina/Tazobactam	24 hrs
Aztreonam	12 hrs
Meropenem	12 hrs
Imipenem /cilastatina	3.5 hrs

Acinetobacter : las controversias

LA INFUSION CONTINUA DE ANTIBIÓTICOS TIEMPO DEPENDIENTES

- Respecto de los carbapenemes existen diversas opiniones a cerca de la conveniencia de administrar meropenem en IC
- Algunos autores sostienen que por el mayor EPA de los carbapenemes en comparación con los demás betalactámicos es suficiente utilizar pautas en infusión de corta duración o bien reducir el intervalo posológico
- Se debe considerar que la estabilidad de meropenem en una solución de cloruro sódico al 0,9% a 25 °C es de 8 h, o bien de 48 h a 4 °C (según datos de la ficha técnica del producto), por lo que la administración en IC requiere realizar cambios frecuentes de la bolsa de infusión o disponer de un sistema de refrigeración.

Acinetobacter : las controversias

Sirve adicionar drogas no convencionales para bacilos gram negativos (BGN) como rifampicina , tetracinas u otras ??

- En un estudio de Montero et al sobre un modelo de neumonía por *A. baumannii* multirresistente en ratones se vio que las combinaciones de rifampicina con imipenem, tobramicina o colistina, tenían las mayores tasas de curación
- Otro estudio clínico alertó sobre el uso de rifampicina e imipenem para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* resistente a carbapenemes ya que observaron una alta tasa de fallos terapéuticos y documentaron la aparición de resistencia a la rifampicina en un 70% de los pacientes tratados con este régimen
- Otro estudio en animales objetivó que la combinación de imipenem y amikacina resultó peor que el imipenem en monoterapia para el tratamiento de las neumonías causadas por *Acinetobacter* resistente a imipenem, a pesar de la sinergia demostrada *in vitro* para estos dos agentes

Acinetobacter : las controversias

El uso de antibióticos inhalatorios

- El uso de los antimicrobianos en aerosol se practica desde la década de los cincuenta del siglo pasado
- La principal ventaja y el objetivo de esta vía de administración es el depósito del fármaco en el pulmón
- Permitiría producir altas concentraciones en el lugar de la infección o colonización y reducir al mínimo la toxicidad sistémica
- La mayor experiencia del uso de antimicrobianos en aerosol proviene de casos de pacientes con fibrosis quística
- Las formulaciones utilizadas no están optimizadas para este uso

Acinetobacter : las controversias

El uso de antibióticos inhalatorios

- Hay estudios que muestran resultados positivos con reducción en la puntuación de severidad clínica , mayor celeridad en el destete y reducción del uso de ATB sistémicos con ATB en aerosol como terapia adyuvante en NAV en adultos
- Frente a la falta de opciones de tratamiento, el uso de antibióticos en aerosol junto a los antibióticos sistémicos puede ser considerada en las siguientes situaciones:
 - Tratamiento de los pacientes que no responden a los antibióticos sistémicos
 - Pacientes con NAV recurrentes ,
 - En el tratamiento de pacientes con NAV por microorganismos multirresistentes.

Las opciones terapéuticas para las infecciones causadas por *Acinetobacter* multi o panresistente son limitadas

El tratamiento debe ser individualizado para cada caso en particular teniendo en cuenta la localización de la infección, la susceptibilidad a los ATB, sinergias y la respuesta al tratamiento

El uso racional de antibióticos en unidades de cuidados críticos es imprescindible para evitar la presión selectiva y la aparición de cepas multi o panresistentes



La vigilancia epidemiológica y las tareas de prevención y control de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud son imprescindibles para reducir la incidencia de las infecciones por *Acinetobacter*



MUCHAS GRACIAS !!!!

