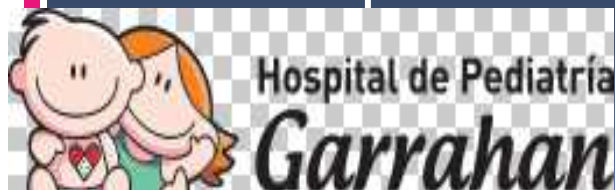


2° Congreso Argentino de Medicina Interna Pediátrica

BGN Multirresistentes

■ “Cómo enfrentar la multirresistencia de bacterias gram negativas enfoque clínico”

- Dra. Silvina Ruvinsky
- Jefa de Clínica Médica
- Servicio de Epidemiología e Infectología
- Hospital Dr. Juan P. Garrahan



Bacteriemias hospitalarias por BGN pediatría utilización de recursos

- N= 120 bacteriemias BGN intrahospitalarias
- 34 p. requirieron UCI(28%)
- La mediana de estadía en UCI fue 22días (RIC: 6-33 días)
- Costos estimados relacionados con días de uci por episodio fue de \$ 107.140
- RIC: \$ 29220- \$160.710 por episodio

Características clínicas y factores de riesgo de adquisición de bacteriemias por Enterobacterias BLEE (casos) vs controles (análisis univariado)

Variable	Casos (n=54) N (%)	Controles (n=54) N (%)	OR (IC 95%)	P
Edad Mediana (meses), RIC	24 (2-62)	19 (3-91)		0.86
Enfermedad base	45 (83.33)	44 (81.48)	1.13 (0.42 - 3)	0.80
Proced. Invasivo previo (*)	52 (96.30)	49 (90.74)	2.65(0.49- 14.3)	0.25
Catéter Venoso Central	46 (85.19)	45 (83.33)	1.15 (0.4- 3.24)	0.79
Sonda Vesical	29 (53.70)	11 (20.37)	4.53 (1.9- 10.62)	0.001
Cirugía	24 (44.44)	23 (42.59)	1.07 (0.50- 2.30)	0.84
Días internación previa (mediana-RIC)	10 (7-28)	8.5 (4-25)		0.11
Internación previa mayor a 7	41 (75.93)	29 (53.70)	2.71 (1.19- 6.18)	0.017
Mediana total días de internación	40	5		0.02
Sepsis	31 (57.41)	25 (46.3)	1.56 (0.73 -3.34)	0.24
UCI	28 (51.9)	21 (39)	1.69 (0.78- 3.63)	0.17
Fallece	5 (9.26)	0		

Bacteriemias por BGN- BLEE Análisis multivariado

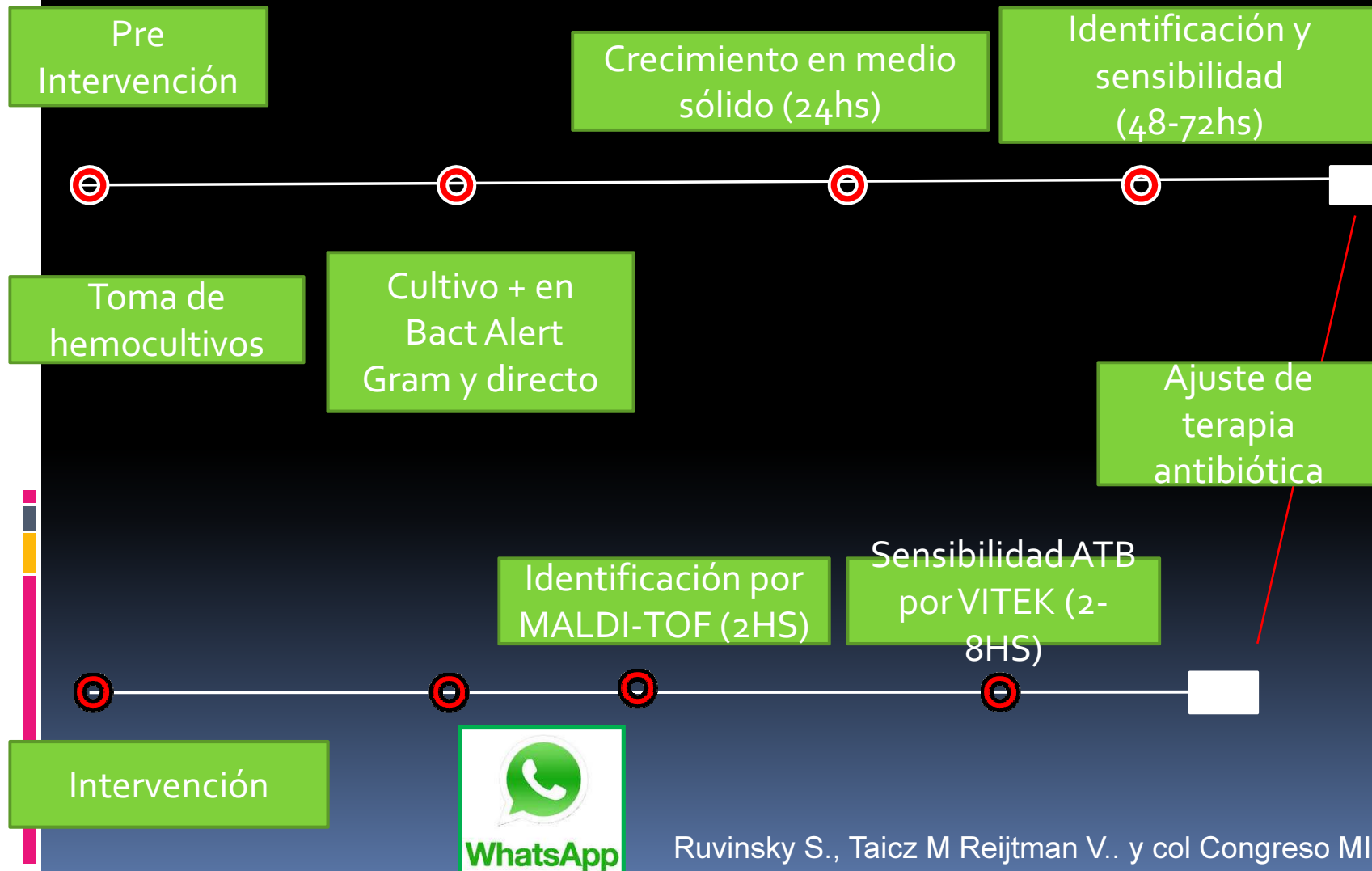
Diagnósticos finales:

- Bacteriemia relacionada con CVC(48%)
- Bacteriemia asociada con ISQ (15%)
- Bacteriemia asociada a colección intra-abdominal (13%)

Análisis multivariado (predictores finales de bacteriemias por BGNR:

- ☐ Tratam ATB amplio espectro : OR 3.16(IC 95% 1.35-7.42), p= .008
- ☐ Internación mayor a 7 días: OR 2.38, (IC 95% 1.01-5.59), p=.046

Nuevas tecnologías asociadas a programa uso de ATB en bacteriemia por BGN:



Requerimientos UCI en 120 bacteriemias BGN

	UCI SI N=34 (%)	UCI NO N=86 (%)	OR	IC 95%	p
Enfermedad de base	33 (97)	83 (96)	1.2	0.12-12	0.8
Inmunocomprometidos	17 (50)	54 (63)	0.23	0.23-1.2	0.13
CVC previo	26(76)	62(72)	1.25	0.5-3	0.62
ATB previo	26 (76)	62(72)	1.3	0.5-3	0.62
Cirugía previa	29 (85)	64(74)	2	0.68-5.5	0.2
< 1 año	12 (35)	22 (25)	2.58	1.07-6.3	0.038
Días de Internación (RIC)	15.5 (4-37)	2 (1-11)	-	-	0.0002
Mediana días de internación	34 (18-78)	17 (13-42)	-	-	0.0002
Mortalidad a los 30 d	10	6	5.5	1.8-17	0.002

Kpc: Experiencia H. Garrahan

- N=20
- Mediana edad =11.5 m (RIC: 8-23.5) HIC 100%
- 3 meses previos al episodio: el 94% tenía **antecedente de cirugía abdominal previa**
- 4/16 colonización previa
- 80% de los pacientes estaban en UCI, con una mediana de 32 (RIC: 24-48) días de internación previa y en el 94% de los casos recibían ATB de amplio espectro.

**BACTERIEMIAS POR *ACINETOBACTER BAUMANII*: RESULTADOS:
TRATAMIENTO ATB EN 50 BAM Y MODELO RL FINAL:**

Tratamientos ATB en 50 BAM:

- ✓ Colistin solo (58%)
- ✓ No se observó sinergia con otros b lactamicos

La mediana duración del tratamiento fue 14 días (RIC: 14-21 días)

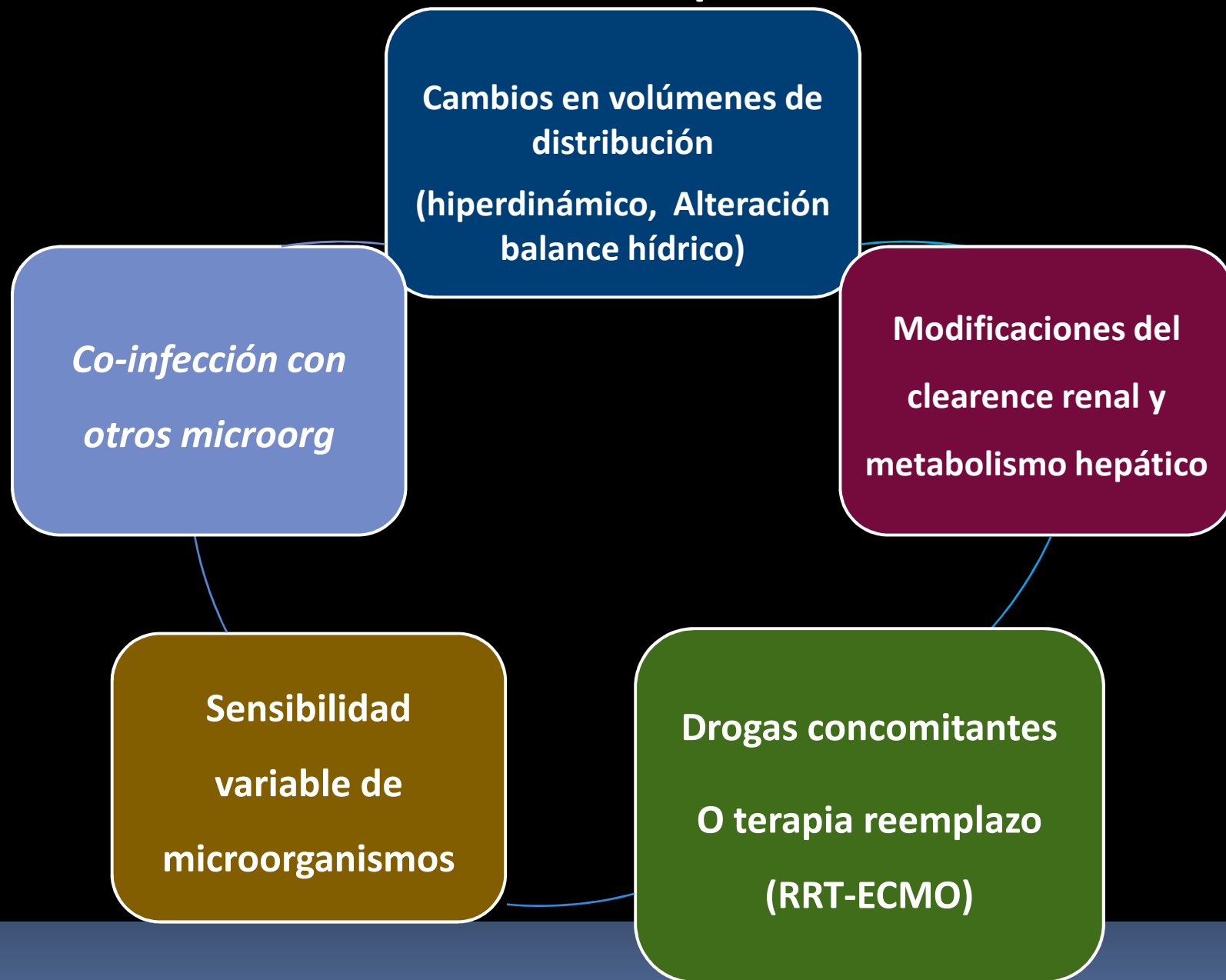
Análisis multivariado (predictores finales de BAM)

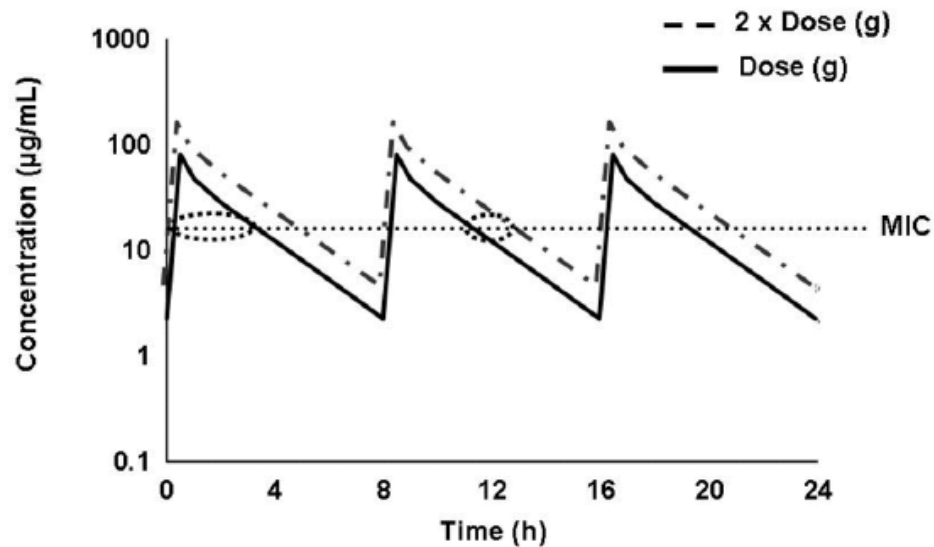
**ATB previo de amplio espectro (OR 7, IC 95% 1.93-25, p= .003)
ARM previo (OR 4.19, IC 95% 1.66-10, p=.002)**

Por que?

- Incremento BGN-MR no paralelo a nuevos ATB
- Optimizar el uso ATB
- Controlar uso inadecuado de ATB amplio espectro
- Conocer prevalencia de resistencia en tiempo real
- Métodos diagnóstico adecuado y Programa Uso ATB
- Adecuada selección de tratamiento , evitar morbi-mortalidad asociada

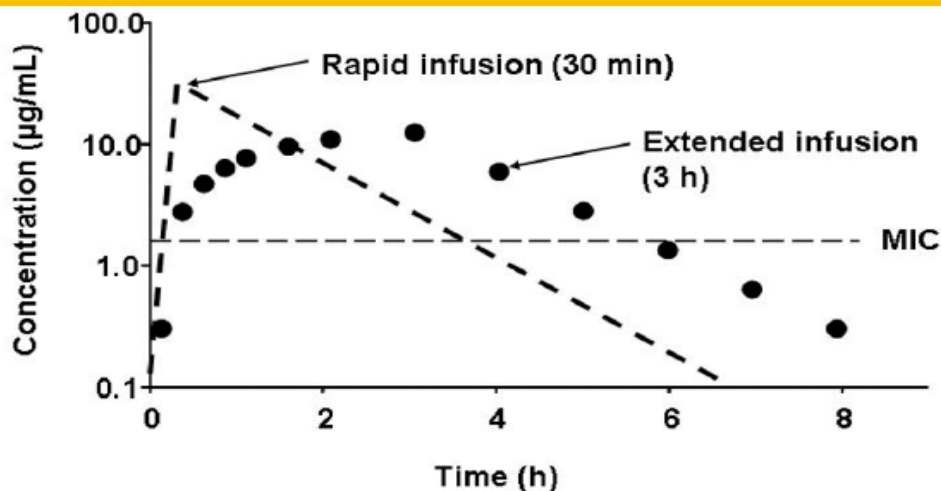
Dosis de antibióticos en pacientes críticos






Betalactámicos: (FD)
realizar infusión más
lenta más eficiente

Meropenem tiempo dependiente: $t_t > 50\%$ CIM para máxima actividad bactericida



IP o IC y Estabilidad a temperatura ambiente

Generic Name	Brand Name	Stability Information After Reconstitution
Cefepime	Maxipime	24 h at room temperature
Ceftazidime	Fortaz, ADD-Vantage vials: Fortaz, Tazicef	12 h at room temperature
Ceftriaxone	Tazicef Rocephin	24 h at room temperature 48 h at room temperature
Meropenem	Merrem	4 h at room temperature with normal saline; 1 h at room temperature with D5W
Piperacillin	Pipracil	24 h at room temperature
Piperacillin-tazobactam	Zosyn	24 h at room temperature
Ticarcillin-clavulanate	Timentin	24 h at room temperature with normal saline



Es posible tratar
bacteriemia con Pipertazo
Infecciones BLEE ?

Meropenem Pipertazo bacteriemias E coli BLEE

- Cohorte prospectiva adultos España
- N= 103 empírico N= 174 definitivo
- Bacteriemias por E coli secundaria a **foco urinario o vía biliar**
- Altas dosis de Pipertazo vs Meropenem (4.5 gr cada 6 hs)
- No hubo diferencias en la mortalidad
- HR (ajustado) 1.14; 95% IC .29–4.40; P = .84) empírico
- HR, 0.76; 95% CI, .28–2.07; P = .5) definitivo

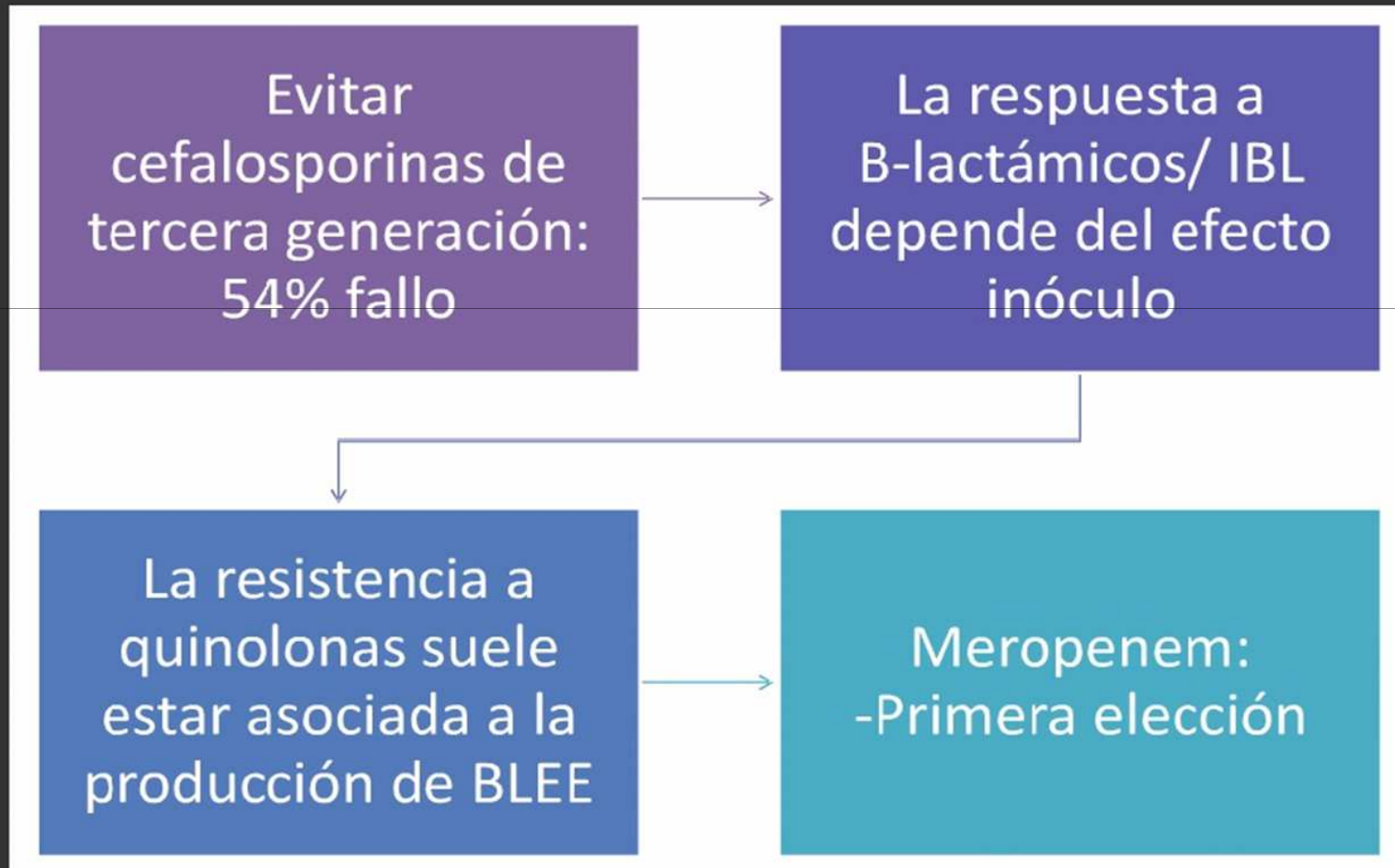
MERINO trial RCT Meropenem vs Pipertazo

- N= 379 pacientes
- ECC adultos , mortalidad día 30
- Bacteriemias E coli o Klebsiella pneumoniae BLEE (MERINO trial)
- **Día 30: 12.3% vs 3.7 % mortalidad**
- Conclusión: bacteriemias, infecciones graves BLEE tratamiento MEROPENEM

JAMA. 2018;320(10):984-994

Tratamiento Enterobacterias BLEE +

Enterobacterias BLEE+



Principios para tratamiento BGN MR

- Usar drogas activas bactericidas aun aquellas sólo aprobadas en adultos (uso compasivo)
- Tratamiento DEBE ser combinado
- Maximizar PK/ PD-basada dosis , relación con la CIM
- Realizar drenaje de colecciones o remover material protésico (CVC)
- Nuevas modalidades? Nuevas drogas en desarrollo?
- **Tener buen vínculo con el microbiólogo**

Evidencia en tratamiento de ERC (KPC)

- Falta estudios RCT, mayoría estudios observacionales (cohorte retrsopectiva) población adulta
- Limitaciones, sesgos de informacion, falta de ajuste por confundidores
- Bajo poder estadistico que dificulta observar diferencias entre tratamientos
- Coexistencia de diferentes mecanismos de R lo que dificulta diseño y el análisis por subgrupos
- Diferencias epidemiológicas locales que dificulta analisis de los tratameintos empiricos siendo estos no generalizables

|| Sin embargo tratamiento EPC.....•

- La evidencia disponible se sugiere tratamiento combinado Meropenem a dosis máxima (120 mg/kg/día) IP
- Asociada a una o mas drogas sensibles

Por que el Meropenem a dosis máxima y en IP?

- EPC tienen CIM altas a Meropenem
- Adecuada Ft/CIM es complicado
- Se sugiere dosis máximas en IP
- Lograr niveles adecuados sitio blanco
- Evitar la caída de los niveles en el intervalo interdosis
- Optimizar la relación PK/PD.
- Estudio europeo: Reducción 44% mortalidad (HR 0.56, p=0.02) tto combinado carbapenem

Tratamiento EPC (KPC) tratamiento combinado

- Considerar uso de drogas de "2 línea"
- Colistin
- Fosfomicina
- Amikacina
- Doble carbapenem
- Tigeciclina (uso compasivo)

INCREMENT study 26 tertiary hospitals 10 países

- **N= 437**
- Estudio multicentrico adultos (26 hospitales ala complejidad, 10 países)
- Cohorte retrospectiva
- Bacteriemia por ERC pacientes alto riesgo
- Focos diferentes a urinario o V biliar
- Mortalidad 30 días
- **Tratamiento combinado adjusted HR 0.56 [0.34–0.91]; en los grupos de mayor riesgo de morir**

Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello Lancet Infect Dis 2017 17:726–734.

Meropenem en bacteremia EPC con CIM >8?

- N=595 p
- **77% de aislamiento CIM \geq 16 mg/L**
- N=428 (71.9%) tto combinado con Meropenem
- **Multivariado:**
 - Charlson comorbidity index (HR 1.31, $P < 0.001$)
 - Shock séptico (HR 3.14, $P < 0.001$)
 - R colistin (HR 1.52, $P = 0.03$)
 - **USO ALTAS DOSIS CARBAPENEM (HR 0.69, 95%CI 0.47–1.00, $P = 0.05$)**

Considerar PK/PD

- **Meropenem:**

- información **REAL** de CIM (no solo $>4\text{mcg/ml}$)

- Aún con **CIM 16 o 32 considerar usar combinaciones con carbapenemes a altas dosis en infusion prolongada**

- **Colistin:** concentración dependiente

- infecciones alto inóculo, heteroresistencia

- Dosis de carga, intervalo 3 dosis diarias**

- RS: mayor efectividad de la asociación de carbapenemes con colistin se observo cuando la cim Meropenem $<16\text{ mg/l}$**

Fosfomicina

- tiempo dependiente activo frente a cepas R colistin y tigeciclina
- **Alta concentraciones en orina, plasma pulmon LCR**
- FT/CIM 60-70%, administración prolongada?
- **No usar monoterapia rápida emergencia R**

Traunmuller F et al. Clin Pharmacokinet 2011;50(8):493-50

Tigeciclina

- Inhibe la síntesis bacteriana por unión a la subunidad ribosomal 30s, es un antibiótico bacteriostático
- **Uso compasivo en pediatría**
- II Ac
- Baja concentración en suero pulmón orina
- Combinada con otras drogas activas
- Considerar ante MultiR dificultades escasas opciones terapéuticas

Doble carbapenem (incluido Ertapenem):

- Estudio adultos 48 vs 92 pacientes
- análisis multivariado mortalidad 28 d
- OR ajustado 0.33; 95%(CI 0.13 -0.87, $p < 0.05$)
- Efecto potencial negativo en la ecología bacteriana en áreas cerradas como UCI
- Se sugiere solo en situaciones especiales donde no existen otras opciones de tratamiento posibles

Nuevas drogas disponibles tratamiento de BGN MR

- Ceftazidima Avibactam
- Ceftazolane-Tazobactam

Ceftazidima- Avibactam

- Cefalosporina actividad contra enterobacterias y pseudomona aeruginosa que se vincula a las PBP , bactericida
- .Avibactam nuevo inhibidor de betalactamasa alta afinidad de unión para las betalactamasas de clase A, C y algunas de clase D (BLEA, KPC, AmpC), algunas de las cuales son resistentes a los ATB actuales (activo mayoría de ERC) pero no se recomienda MBL (NDM-1)

Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ et al. 2016. (REPRISE)Lancet Infect Dis 16:661–673

Alatoom A et al Int J Infect DIS 2017 Sep;62:39-43.

Ceftazidima-avibactam

- FDA (2015), EMEA, ANMAT
- Adultos IIAC (asociado a metronidazol), Iuc (pielonefritis), Neumonía hospitalaria, NAV
- Otras infecciones por Gram-negativos con limitadas opciones terapéuticas
- Uso compasivo pediatría

Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ et al. 2016. (REPRISE) Lancet Infect Dis 16:661–673

Alatoom A et al Int J Infect Dis 2017 Sep;62:39-43.

Ceftazolan/Tazobactam

- Ceftolozane/tazobactam: es una nueva cefalosporina desarrollada con inhibidor de betalactamasa (tazobactam)
- **Actividad antipseudomonal incluídas cepas resistentes a carbapenemes, piperacilina/tazobactam , a ceftazidima y multirresistentes**
- Actividad activa contra bacilos gram negativos, bacilos gram negativos BLEE positivos y tiene acción contra anaerobios
- Uso compasivo pediatría
- Alatom A et al Int J Infect Dis 2017 Sep;62:39-43.

Ceftazolan/Tazobactam

- FDA 2014, EMEA adultos con infecciones urinarias complicadas (incluida pielonefritis)
- IIA c (asociado a metronidazol)
- infecciones neumonías asociadas a ARM
- Infecciones por Pseudomonas MultiR con limitadas opciones terapéuticas

Muchas gracias!!!

