



Tratamiento de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC

Dr. Henry Albornoz

Comisión Asesora en Control de Infecciones
Intrahospitalarias

Incertidumbre!!!!

- No hay ensayos clínicos.
- No hay estudios prospectivos controlados.
- Estudios prospectivos abiertos no controlados
- Estudios observacionales, mayormente retrospectivos.

Kosmidis C, et al. European Infect Dis.2012;6:28-34

Akova M, et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18:439-448

Consenso Uruguayo SUMI, SUIC. 2012.

Dificultades Terapéuticas

- Microorganismo
- Pacientes Afectados
- Disponibilidad de Fármacos

Microorganismo

- Resistencia a Carbapenem por Carbapenemasas afecta prácticamente a todos los Beta-lactámicos.
- Asocian otros mecanismos de resistencia
 - Otras beta-lactamasas
 - Resistencia a Quinolonas
 - Resistencia a Aminoglucósidos
 - Resistencia a Sulfas
 - Resistencia a Doxiciclina
 - Resistencia a Rifampicina
 - Resistencia a Cloranfenicol

Fármacos disponibles

- Colistin
- Fosfomicina
- Tigeciclina

- Carbapenem
- Aminoglucósidos

Colistin

- Re-emergido como droga para BGN multi-R
- Buena actividad contra *Klebsiella sp* y *E. coli* productoras de KPC
- Sinergia con Tigeciclina/Carbapenem/Doxiciclina/Rifa
- PK/PD concentración dependiente (AUC/MIC)
- Emergencia de resistencia (14-16%)
- Resultado muy sensible a dosificación adecuada
 - Dosis carga (4 mg/Kg peso ideal); 300 mg para 75 Kg.
 - Dosis mantenimiento, 300 – 400 mg/día, dividido en 2 o 3 dosis.
- Ajuste en la Insuficiencia Renal.
- Toxicidad Renal y Neurológica

Kosmidis C, et al. European Infect Dis.2012;6:28-34

Akova M, et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18:439-448

Fosfomicina

- Antibiótico natural, inhibe síntesis pared bacteriana.
- Amplio espectro antibacteriano. Muy buena actividad contra Enterobacterias resistentes.
- Muy buena distribución tisular y penetración intra-celular. Alta concentración urinaria y SNC.
- Vida media corta (1,5 – 2hs).
- Riesgo de emergencia de resistencia intra-tratamiento.
- Sinergia con Meropenem, Colistin y Gentamicina.
- Uso asociado, salvo Infección Urinaria no complicada.
- Dosis: 12 a 24 grs por día, dividido cada 6 hs.
- Limitaciones: Alta carga de Sodio
Ajuste en Insuficiencia Renal

Michalopoulos A, et al. Clin Microbiol Infect. 2010;16:184-86

Tigeciclina

- Derivado de Tetraciclinas.
- Desarrollada para NAC, Inf. Abdominales, Partes blandas.
- Baja concentración plasmática, en orina y en SNC.
- Bacteriostático
- Resistencia en Enterobacterias KPC en aumento.
- Dosis:
 - Carga: 100 mg i.v., infusión 30-60 min.
 - Mantenimiento: 50 mg, i.v. cada 12 hs.
- Asociado a peores resultados en Bacteriemias y NAV.
- Útil en asociación con Colistin.

Doan T-L, et al. Clin Therap. 2006;28:1079-1106
Akova M, et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18:439-448
Tasina E, et al. Lancet 2011.

Aminoglucósidos

- ATM concentración dependiente
- Una dosis diaria, dosis máximas, infusión de 60 min.
- Amikacina
 - Dosis 25 – 30 mg/Kg/día
- Gentamicina
 - Dosis 7 (10) mg/Kg/día
- Medir niveles plasmáticos
- Ajustar en Insuficiencia renal espaciando las dosis
- Evitar asociación con Colistin (añosos, I. Renal)

Pacientes

- Añosos
- Múltiples comorbilidades
 - Insuficiencia Renal
 - Insuficiencia cardiaca
- Pacientes Críticos
 - Graves
 - Disfunción Orgánica Múltiple
 - Debilidad Neuro-muscular
- Inmunosuprimidos
 - Transplantados

Disponibilidad

- Etapa inicial
 - No disponible Tigeciclina
 - No disponible Fosfomicina

Decisión de Tratar

- No tratar colonización
- No hay medidas de descolonización demostradas
- Infecciones asociadas a dispositivos
 - Retirar dispositivo
- Tratar infecciones documentadas

Monoterapia vs Asociación

- Mejores resultados con asociaciones
 - Falla 37% vs 20%
 - ATM más frecuentes en asociaciones
 - Colistin
 - Aminoglucósidos
 - Carbapenems (más efectivas?)
- Sinergia
- Reduce riesgo de Resistencia intra-tratamiento
 - Fosfomicina

Akova M, et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18:439-448
Souli M, et al. Antimicrob Agents Chemot. 2011;55:2395-7

Factores a considerar en la selección

- CIM a carbapenem
 - CIM \leq 4 mg/L
- Sensibilidad a Colistin/Tigeciclina/Aminoglucósidos
- Sitio de la infección
 - Bacteriemia
 - Infecciones sitios específicos
- Condiciones del paciente
 - Inmunosupresión
 - Insuficiencia viscerales crónicas
 - Insuficiencia renal
 - Insuficiencia cardiaca

CIM a carbapenem ≤ 4 mg/L

- Carbapenem
 - Meropenem 2 grs, infusión de 3 hs, cada 8 hs.
 - o
 - Imipenem: 500 mgs, infusión de 2 hs, cada 6 hs.
 - o 1 gr, infusión de 2 hs, cada 8 hs.
- Asociado a
 - Colistin:
 - o
 - Fosfomicina
 - o
 - Aminoglucósidos

Resistencia a Carbapenem

- Infec. Urinaria
 - Fosfomicina +/- Aminoglucósido
- Bacteriemia/Endocarditis
 - Colistin + Fosfomicina +/- Aminoglucósido
- Neumonía
 - Colistin + Fosfomicina
- SNC
 - Fosfomicina + Colistin i.v. + Colistin i.tecal
- Infec. Abdominal
 - Colistin + Tigeciclina

Profilaxis quirúrgica de infecciones
por *Klebsiella pneumoniae* en
pacientes colonizados

Oportunidad de la cirugía

- Cirugía de coordinación
 - Diferir la cirugía, alejándola del episodio de colonización y esperar hisopados rectales negativos.
- Cirugía de urgencia o emergencia
 - Proceder con la cirugía
 - Conocer la sensibilidad de la cepa colonizante.
 - Profilaxis adecuada a esa sensibilidad

En qué cirugías cubrir KPC?

- Toda la cirugía del tracto digestivo
- Cirugía ginecológica (histerectomía, anexectomía, cesárea, etc.)
- Cirugía Urológica (cistectomía, prostatectomía, nefrectomía)
- Otras cirugías:
 - Cirugía Tórax en paciente colonizado a nivel respiratorio
 - Cirugía vascular abdominal (bypass Aorto-bifemoral, bypass fémoro-poplíteo asociado).
 - Cirugía vascular de MMII
 - Cirugía cardíaca con safenectomía.

SENSIBILIDAD FOSFOMICINA

- Muy buena evidencia para utilización de Fosfomicina en profilaxis.
 - Cirugía Digestiva Alta. (duodeno-gástrica, bilio-pancreático, etc.)
 - Fosfomicina, dosis preop. de 4 a 8 grs asociada a Ampicilina/sulbactam.
 - Cirugía Digestiva Baja. (Colo-rectal)
 - Fosfomicina, dosis preop. de 4 a 8 grs asociada a Ampicilina/sulbactam o Metronidazol
 - Cirugía Urológica
 - Fosfomicina, dosis preop. de 4 a 8 grs.
 - Cirugía vascular
 - Fosfomicina, dosis preop. de 4 a 8 grs.
 - Cirugía Cardíaca o Torácica
 - Fosfomicina, dosis preop. de 4 a 8 grs +/- Cefazolina o Cefuroxime
- cirugías ≥ 3 hs,
 - repíque intra-operatorio de 2-3 grs.

. Jpn J Antibiot. 2006;59:417-27.
. J Infect Chemother. 2007;13:324-31.
. Acta Chir Scand. 1990;156:223-30.

Resistencia a Fosfomicina

- No hay buena evidencia para recomendar profilaxis.
- Si hay sensibilidad a Aminoglucósidos, utilizarlos.
 - Cirugía Digestiva Alta. (duodeno-gástrica, bilio-pancreático, etc.)
 - Tigeciclina, dosis preop. de 150 a 200 mg + Aminoglucósido o Ampicilina/sulbactam.
 - Cirugía Digestiva Baja. (Colo-rectal)
 - Tigeciclina, dosis preop. de 150 a 200 mg + Aminoglucósido o Ampicilina/sulbactam.
 - Cirugía Urológica
 - Tigeciclina, dosis preop. de 150 a 200 mg o Colisitn 400 mg + Aminoglucósido.
 - Cirugía vascular
 - Tigeciclina, dosis preop. de 150 a 200 mg + Aminoglucósido.
 - Cirugía Cardíaca
 - Tigeciclina, dosis preop. de 150 a 200 mg o Aminoglucósidos + Cefazolina o Cefuroxime
- Tigeciclina probablemente no requiere intra-operatorio.