



DOCUMENTO

Consenso para el Tratamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasa

2

DRES. MARÍA BURONI, JULIO MEDINA, DANIELA PACIEL, GLORIA RIEPPI

Nuevamente, y basados en la premisa de la necesidad más que en la obligación de mantenerse actualizado en temas candentes en el ámbito de la infectología, particularmente de la infectología crítica, es que revisamos este documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de enterobacterias productoras de carbapenemasas. El mismo surge en agosto de 2011 en vistas a la emergencia en Uruguay de aislamientos, hasta el momento esporádicos, de *Klebsiella* productora de carbapenemasa (KPC). Se sumaron los esfuerzos de la **SUMI**, **SICU**, **Cátedra de Enfermedades Infecciosas** y **Cátedra de Medicina Intensiva** para consensuar el tratamiento antimicrobiano de este patógeno. El grupo está intergrado por representantes de las cuatro instituciones, por orden alfabético: Dres. MARÍA BURONI, JULIO MEDINA, DANIELA PACIEL, GLORIA RIEPPI; también se recibieron aportes de los Dres. JORDÁN TENZI y MARCELO ÁLVEZ.

En dicha oportunidad se remarcó que la información contenida en el documento de consenso se basaba en la mejor evidencia revisada a la fecha de su publicación y que las mismas debían ser reevaluadas en un plazo razonable, lo que finalmente hemos realizado y que presentamos ante ustedes.

En aquel momento también se redactó un segundo documento que incluyó una revisión de los antibióticos más utilizados en el tratamiento de los microorganismos multirresistentes y panresistentes, sobre todo enfocados a los bacilos gramnegativos. Dicho documento incluyó los aspectos fundamentales del uso de colistina, amikacina, gentamicina, fosfomicina, tigeciclina, rifampicina, imipenem y meropenem; éste, se encuentra actualmente en revisión.

1. Enterobacterias productoras de carbapenemasa (*Klebsiella*, *E.coli*, *Enterobacter*):
Cepas sensibles a meropenem y/o imipenem

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
Neumonía asociada a los cuidados de la salud (incluye NAV)	Imipenem o meropenem + colistín	Imipenem o meropenem + gentamicina o (AMK)	Se puede asociar colistin inhalado La asociación con rifampicina es optativa dependiendo de la gravedad del paciente. (Sería como tercer ATB). Meropenem parece tener una mejor <i>performance</i> si se usa 2 gramos cada 8 horas a pasar en infusión de 3 horas incluso con cepas con CIM de 2. Bulik CC et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(2): 804–10	Giamarellou H. Int J Antimicrob Agents. 36S (2010) S50–S54 Falagas ME et al. Clin Med Res 2006; 4: 138–46. M.J. Fresnadillo Martínez et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 2):53–64 Nordmann P et al. Lancet Infect Dis 2009, 9:228–36. Pournaras S et al. J Clin Microbiol. July 2010, p. 2601–2604 Vol. 48, No. 7 Lee J, et al. , J Clin Microbiol. May 2009, p. 1611–1612 Vol. 47, No. 5 Weisenberg SA et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64:233–5 Rahal J. CID 2009; 49:S4–10 Carmeli Y et al. Clin Microbiol Infect. 2010;16:102–11. Deresinski SC et al. F1000 Med Reports 2009, 1:79. Karabinis A et al. Clin Infect Dis. (2004) 38 (1):e7–e9
Traqueobronquitis asociada al ventilador	Colistín inhalado		En algunos casos puede ser necesario el tratamiento como una NAV	Pérez–Pedrero MJ, et al. Med Intensiva. 2011;35(4):226—231 Michalopoulos A et al. Respir Med 2008, 102:407–12.
ITU complicada (no se incluye cistitis ni bacteriurias asintomáticas en embarazo)	Si hay sensibilidad a AG usar AMK o gentamicina en monoterapia. Si hay resistencia a AG usar carbapenem ± fosfomicina	Colistin + gentamicina o AMK (monitorear estrictamente la función renal)		Giamarellou H. Int J of Antimicrob Agents 36S (2010) S50–S54 Falagas ME et al. Lancet Infect Dis 2010; 10: 43–50. Falagas M et al. CID 2008; 46:1069–77

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
Bacteriemias	Imipenem o meropenem + colistín	Imipenem o meropenem + gentamicina o AMK	Considerar colistin + gentamicina o AMK si no hay respuesta Si corresponde retirar catéter	Qureshi ZA et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jan 17. Giamarellou H. Int J of Antimicrob Agents 36S (2010) S50–S54 Falagas ME et al. CID 2005; 40:1333–41. Souli M et al. An Clin Infect Dis 2010; 50:364–73.
EI	Imipenem o meropenem + colistín			
Intra abdominal	Imipenem o meropenem + tigeciclina	Aminoglucósido + imipenem o meropenem o tigeciclina		Curcio D et al. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 1383–1398 Giménez MJ et al. Rev Esp Quimioter 2009;22(1):48–56 Mulangi P, Pankey G. Tigecycline in Critical Care Crit Care Clin 24 (2008) 365–375.
SNC (Post NQ)	Meropenem + (colistín o aminoglucósido intratecal)	Meropenem + colistín ± (colistín o aminoglucósido intratecal)		Giamarellou H. Int J of Antimicrob Agents 36S (2010) S50–S54 Falagas ME et al. CID 2005; 40:1333–41.
Piel y partes blandas complicadas	Imipenem o meropenem + tigeciclina	Tigeciclina + aminoglucósido o imipenem o meropenem + gentamicina o AMK		Anthony KB, et al. CID 2008; 46:567–70 Curcio D et al. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 1383–1398 Mulangi P et al. Tigecycline in Critical Care. Crit Care Clin 24 (2008) 365–375
Osteoarticular	Imipenem o meropenem + gentamicina o AMK	Imipenem o meropenem + tigeciclina o colistín	La asociación con rifampicina es optativa (sería como tercer ATB)	

2. Enterobacterias productoras de carbapenemasa (*Klebsiella*, *E.coli*, *Enterobacter*):

Cepas resistentes a **meropenem** e **imipenem**, **sensibles a aminoglucósidos/colistin/tigeciclinina/fosfomicina**

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
Neumonía asociada a los cuidados de la salud (incluye NAV)	Colistín + gentamicina o AMK o Tigeciclina + gentamicina o AMK o Colistín + tigeciclina	Se puede asociar colistin inhalado	Con empeora fracasos con tigeciclina y aumento de CIM. (Daly MW et al. Pharmacotherapy 2007; 27: 1052-7) Disminución de susceptibilidad intratratamiento con colistin como monoterapia Usar tigeciclina a dosis máximas	Anthony KB et al. CID 2008; 46:567-70 Hirsch EB, Tam VH. J Antimicrob Chemother. 2010 Jun;65(6):1119-2 Cybéle L. Abad et al. Critical Care Clinics, Volume 27, Issue 2, Pages e1-e27 Curcio D et al. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 1383-1398 Michalopoulou A et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 184-186 Michalopoulos A et al. Crit Care Clin 24 (2008) 377-391 Kanj SS et al. Mayo Clin Proc. 2011;86(3):250-259 Wiskirchen d et al. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2011, p. 1420-1427 Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 64: 233-5. Pharmacotherapy 2007; 27: 1052-7. J Infect 2009; 58: 213-9. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 1102-10. J Clin Microbiol 2009; 47: 1611-2. Córdova E et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Feb 15. Epub ahead of print
Traqueobronquitis asociada al ventilador	Colistín inhalado		En algunos casos puede ser necesario el tratamiento como una NAV	

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
ITU complicada (no se incluye cistitis ni bacteriurias asintomáticas en embarazo)	Si hay sensibilidad a AG usar AMK o gentamicina en monoterapia. Si hay resistencia a AG usar colistín ± fosfomicina		Considerar biterapia en infecciones graves (gentamicina o AMK + fosfomicina)	Falagas ME, et al. Lancet Infect Dis 2010; 10: 43–50. Falagas M, et al. CID 2008; 46:1069–77. Hirsch EB, Tam VH. J Antimicrob Chemother. 2010 Jun;65(6):1119–2 Michalopoulo A et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 184–186.
Bacteriemias	Colistín + gentamicina o AMK		Considerar colistin + tigeciclina si no hay respuesta Si corresponde retirar catéter	Karabinis A, et al. CID 2004;38:e7–9. J Infect 2009; 58: 213–9. Hirsch EB, Tam VH. J Antimicrob Chemother. 2010 Jun;65(6):1119–2 Souli M et al. CID 2010; 50:364–73
EI	Colistín + gentamicina			Benenson S et al. International Journal of Infectious Diseases (2009) 13, e295—e298
Peritonitis	Tigeciclina + gentamicina o AMK	Tigeciclina + colistín		Curcio D et al. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 1383–1398 Giménez MJ et al. Rev Esp Quimioter 2009;22(1):48–56 Mulangi P et al. Crit Care Clin 24 (2008) 365–375
SNC	Colistín + (colistín o aminoglucósido intratecal)	Colistín + meropenem		
Piel y partes blandas complicadas	Tigeciclina + gentamicina o AMK	Tigeciclina + colistín		Curcio D et al. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 1383–1398 Giménez MJ et al. Rev Esp Quimioter 2009;22(1):48–56 Mulangi P et al. Crit Care Clin 24 (2008) 365–375
Osteoarticular	Tigeciclina + gentamicina o AMK	Colistín + gentamicina o AMK		

3. Enterobacterias productoras de carbapenemasa (*Klebsiella*, *E.coli*, *Enterobacter*): Cepas resistentes a colistín

El nivel de evidencia en esta situación es aún mucho menor por lo cual cada caso debe ser analizado minuciosamente. Es altamente recomendable que se consulte con un colega con amplia experiencia en manejo de antimicrobianos y tratamiento de bacterias multi y extremadamente resistentes.

- * Concepto de heterorresistencia.
- * A veces la resistencia a colistín se acompaña de mayor sensibilidad a penicilinas, carbapenemes e incluso cefalosporinas (Samonis G et al. Clin Infect Dis. 2010; 50: 1689–91)
- * Los planes propuestos son para utilizarse cuando existe resistencia a los otros antibióticos disponibles.

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
Neumonía asociada a los cuidados de la salud (incluye NAV)	Tigeciclina + fosfomicina + colistín		Asociar amikacina inhalada	Falagas ME et al. / Drug Resistance Updates 13 (2010) 132–138 Urban C, Mariano N, Rahal J. Antimicrob Agents and Chemotherapy, June 2010, p. 2732–2734, Vol. 54, No. 6 Elemam A, et al. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Oct. 2010, p. 3558–3562 Vol. 48, No. 10 D.M. Livermore et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 37 (2011) 415–419 Bratu S et al. J Antimicrob Chemother (2005) 56, 128–132 Kanj SS., Kanafani Z.. Mayo Clin Proc. 2011;86(3):250–259 Poudyal A et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 62, 1311–1318 Antoniadou1 A et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 59, 786–790 Zarkotou O et al. Journal of Clinical Microbiology, June 2010, p. 2271–2274 Córdova E et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Feb 15. Epub ahead of print

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
Traqueobronquitis asociada al ventilador	Amikacina inhalada		En algunos casos puede ser necesario el tratamiento como una NAV	
ITU complicada (no se incluye cistitis ni bacteriurias asintomáticas en embarazo)	Fosfomicina + gentamicina o (AMK)	Fosfomicina + colistín		Karageorgopoulos D et al. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 255–268. Endimiani A et al. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2010, p. 526–529 Vol. 54, No. 1 Michalopoulo A et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 184–186
Bacteriemias	Tigeciclina + amikacina	Tigeciclina + fosfomicina	Recordar que los niveles en sangre de tigeciclina por si solos no son suficientes para controlar una bacteriemia. Según el nivel de gravedad del paciente es planteable el agregado de una tercera droga al plan propuesto	Michalopoulo A et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 184–186 Samonis G et al. Clin Infect Dis. 2010; 50:1689–91 Hirsch EB, Tam VH. J Antimicrob Chemother. 2010 Jun;65(6):1119–2 Córdova E et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Feb 15. Epub ahead of print
Peritonitis	Tigeciclina + gentamicina o AMK			Córdova E et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Feb 15. Epub ahead of print
SNC	Colistín + tigeciclina	AG intratecales		
Piel y partes blandas complicadas	Tigeciclina + gentamicina o AMK			
Osteoarticular	Tigeciclina + gentamicina o AMK			Córdova E et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Feb 15. Epub ahead of print

GENERALIDADES

Lo más importante es el control de la transmisión, pero dado que siguen apareciendo nuevos casos de KPC es importante el manejo correcto de la antibioticoterapia para lograr una mejor sobrevida de los pacientes.

Siempre considerar el valor de la CIM cuando se decide emplear un antimicrobiano, particularmente un carbapenem o colistin.

La estrategia se basa fundamentalmente en la biterapia dado el fenómeno de heteroresistencia tanto para meropenem como para colistín y la rápida aparición de resistencia frente al uso de otros antimicrobianos como la fosfomicina y la tigeciclina aunque la misma no sea cruzada.

Básicamente se reserva la monoterapia para las ITU y la TBP.

Utilizar siempre que sea posible dosis máximas.

La antibioticoterapia recomendada es para uso endovenoso a menos que se indique lo contrario.