

***Enterobacterales* PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS EN COLOMBIA: EPIDEMIOLOGÍA, TERAPÉUTICA Y ESTRATEGIAS DE CONTROL PARA LIMITAR SU PROPAGACIÓN.**

Villegas Botero- María Virginia¹

¹MD. Msc. en Microbiología, Grupo de Investigación en Resistencia Antimicrobiana y Epidemiología
Hospitalaria Universidad El Bosque, Bogotá.

Memoria en presentación PowerPoint:

**Enterobacterales productores de
Carbapenemasas en Colombia:
Epidemiología , terapéutica y estrategias de
control para limitar su propagación**

Maria Virginia Villegas, MD, MSc, FIDSA, ESCMID fellow

Profesora Asociada y Asesora Científica del Área de Investigación en
Resistencia Bacteriana e Infecciones Nosocomiales

Universidad El Bosque

Asesora Comité de Infecciones Y PROA

Mariavirginia.villegas@gmail.com



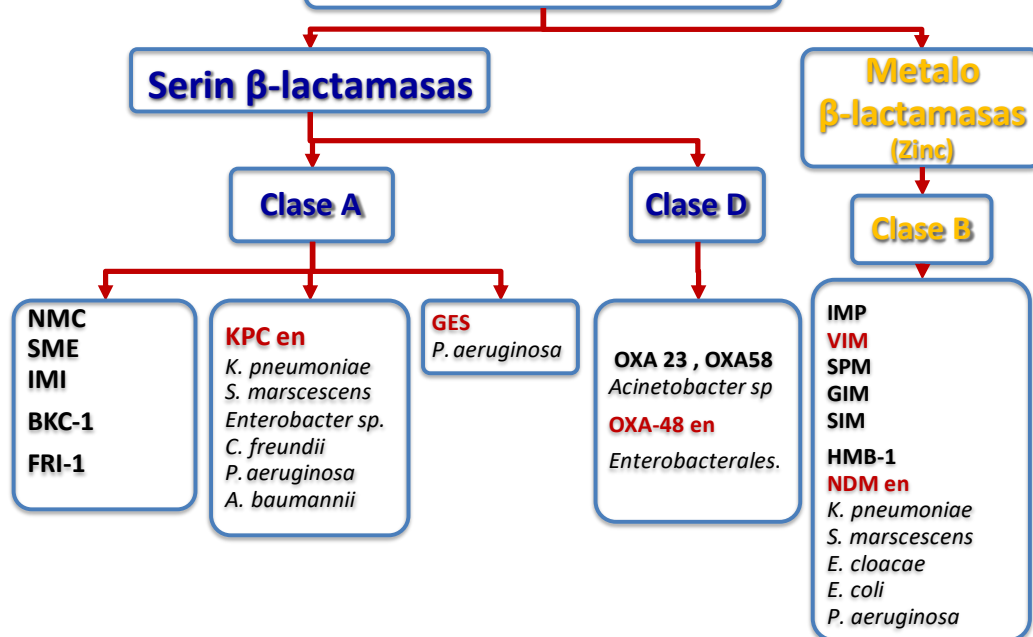
DECLARACION DE CONFLICTO

- Esta presentación fue elaborada por Maria Virginia Villegas a quien pertenecen todos los derechos de autor. La información contenida representa la opinión del autor según su experiencia en esta materia.
- La bibliografía incluida corresponde a las referencias que sirvieron como base para el desarrollo de la presentación.
- El presente material médico-científico tiene fines educativos, y está dirigido exclusivamente a profesionales de la salud.
- Conferencias científicas y grants de investigación patrocinados por:
Pfizer Inc.
MSD
West Química
Biomeriuex
- Esta charla no tiene ningún conflicto de intereses

Objetivos de la charla

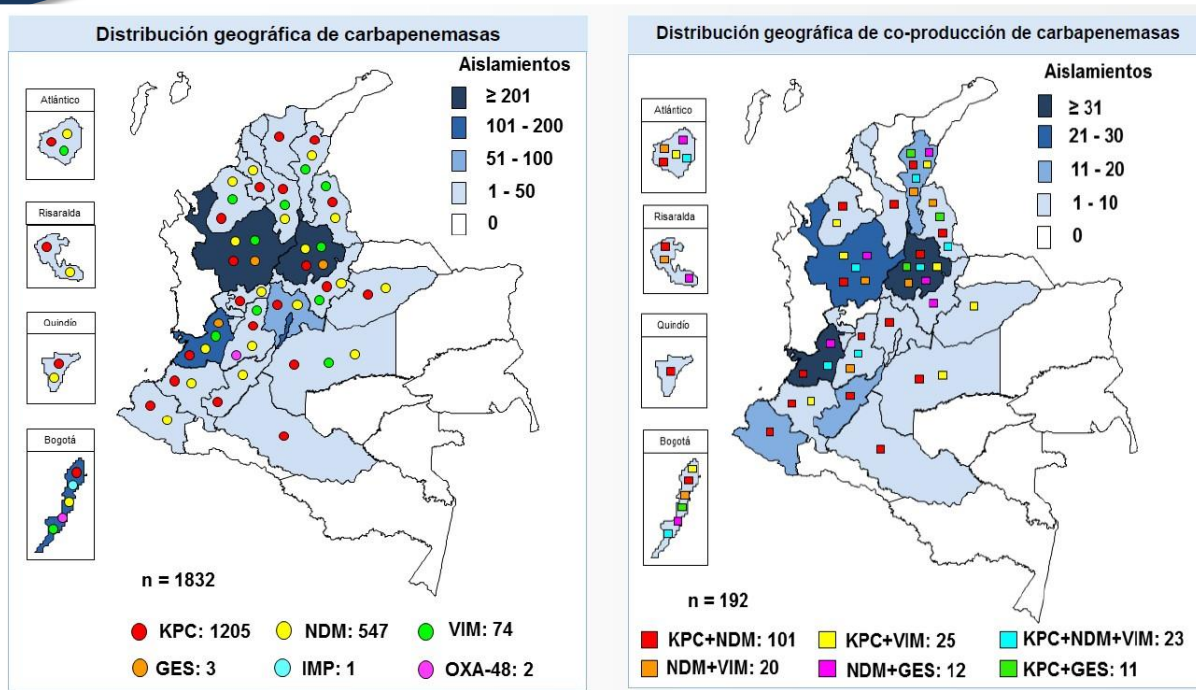
- 1. Describir la epidemiología del INAS y de la Red de Resistencia Bacteriana en Colombia (Universidad El Bosque)**
2. Discutir las opciones terapéuticas para el paciente con infección por *Enterobacterales* productores de carbapenemasas
3. Revisar algunas estrategias de control para limitar su diseminación

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS CARBAPENEMASAS



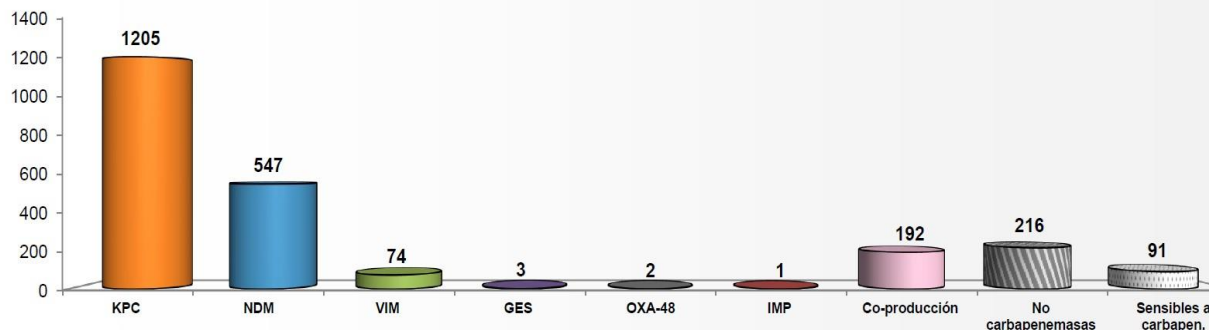
Nat Rev Microbiol. 2019 May;17(5):295-306

EPIDEMIOLOGIA DE LAS CARBAPENEMASAS EN COLOMBIA 2012-2021



EPIDEMIOLOGIA DE LAS CARBAPENEMASAS EN COLOMBIA 2012-2021

Distribución de los resultados de Enterobacteriales enviados para confirmación de carbapenemasas

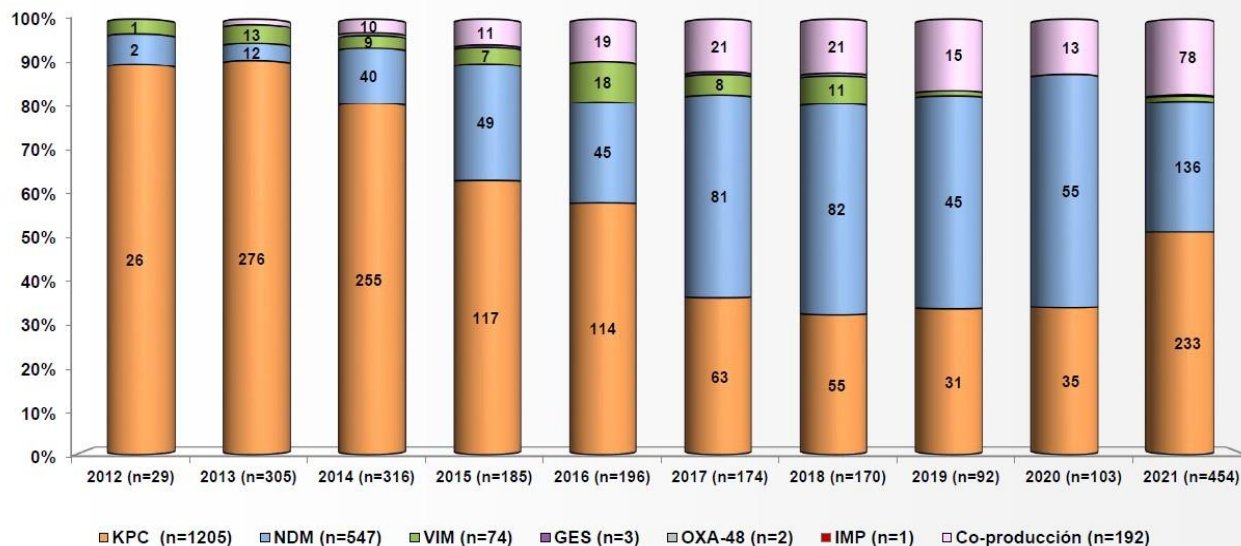


- Existe un predominio de KPC en el territorio nacional. Seguido de las MBLs.
- Los datos NO son corregidos por posibles eventos de brote o clones circulantes en los hospitales.
- Llama la atención un porcentaje de aislamientos NO productores de carbapenemasas y algunos falsos R a carbapenems.

www.ins.gov.co

EPIDEMIOLOGIA DE LAS CARBAPENEMASAS EN COLOMBIA 2012-2021

Distribución de carbapenemasas en Enterobacteriales

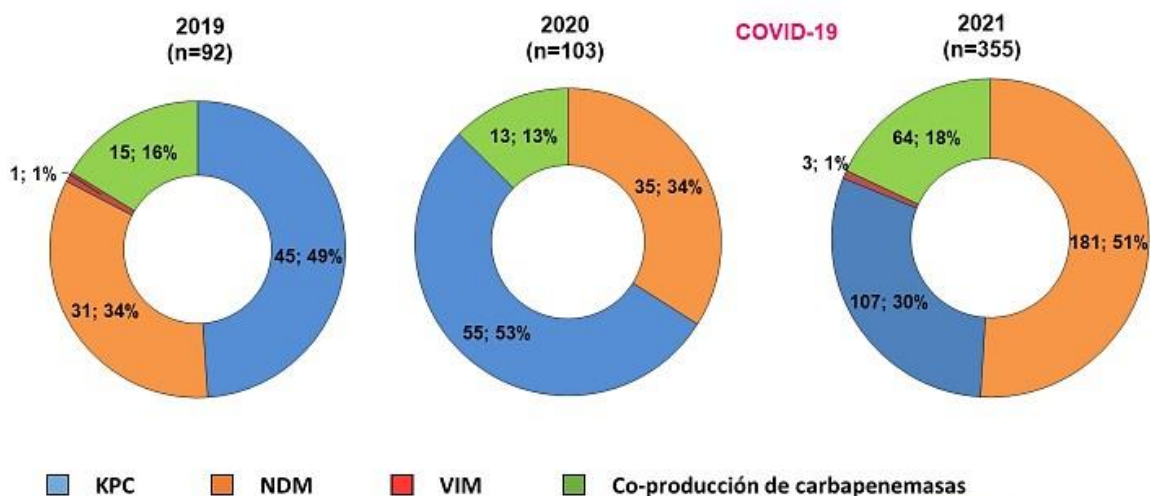


www.ins.gov.co

ANÁLISIS COMPARATIVO DEL PERIODO PRE Y POST PANDEMIA



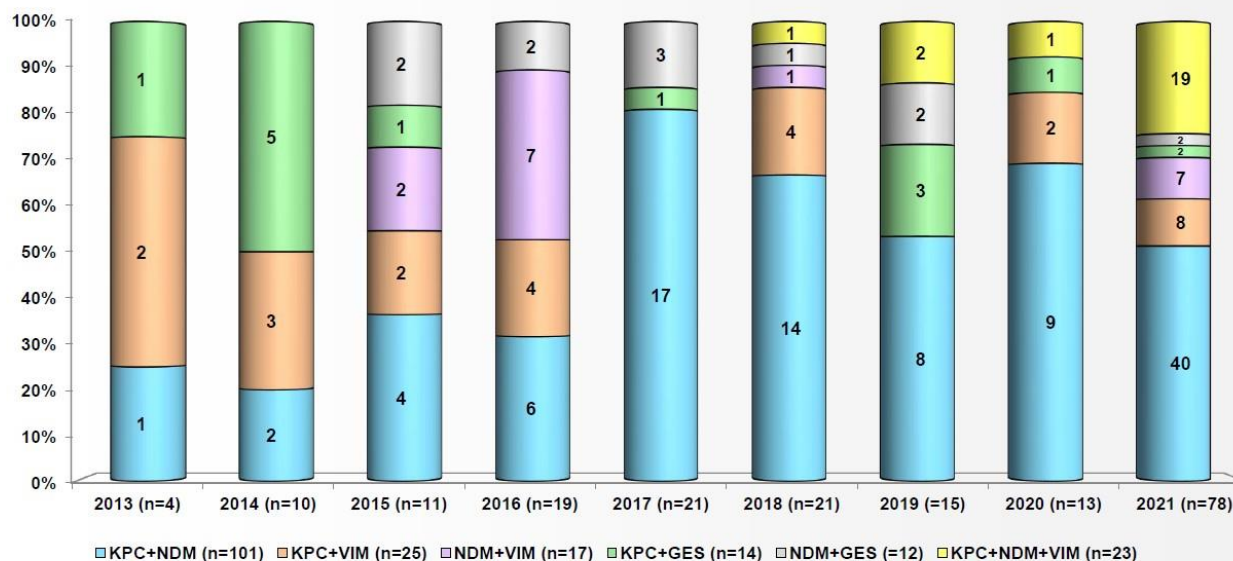
Vigilancia de carbapenemasas en Enterobacterales 2019 – 2021



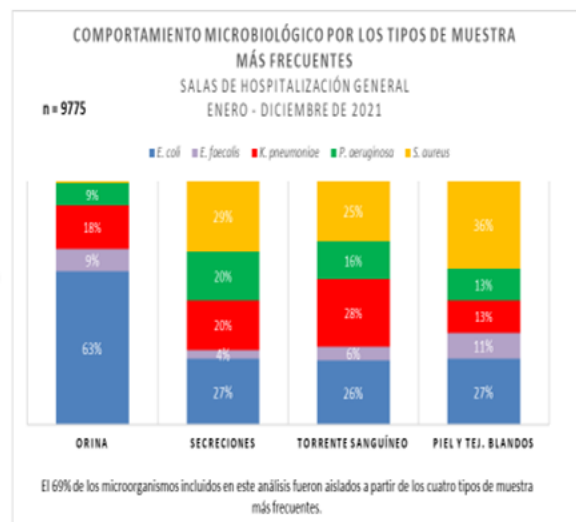
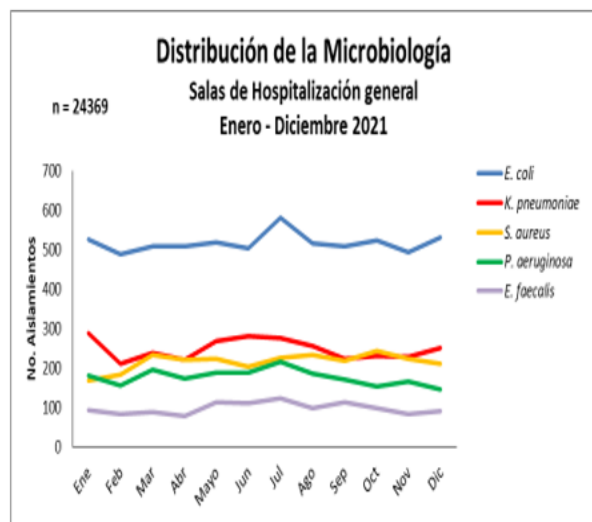
Cortesía Instituto Nacional de salud

EPIDEMIOLOGIA DE LAS CARBAPENEMASAS EN COLOMBIA 2012-2021

Distribución de co-producción de carbapenemasas en Enterobacterales

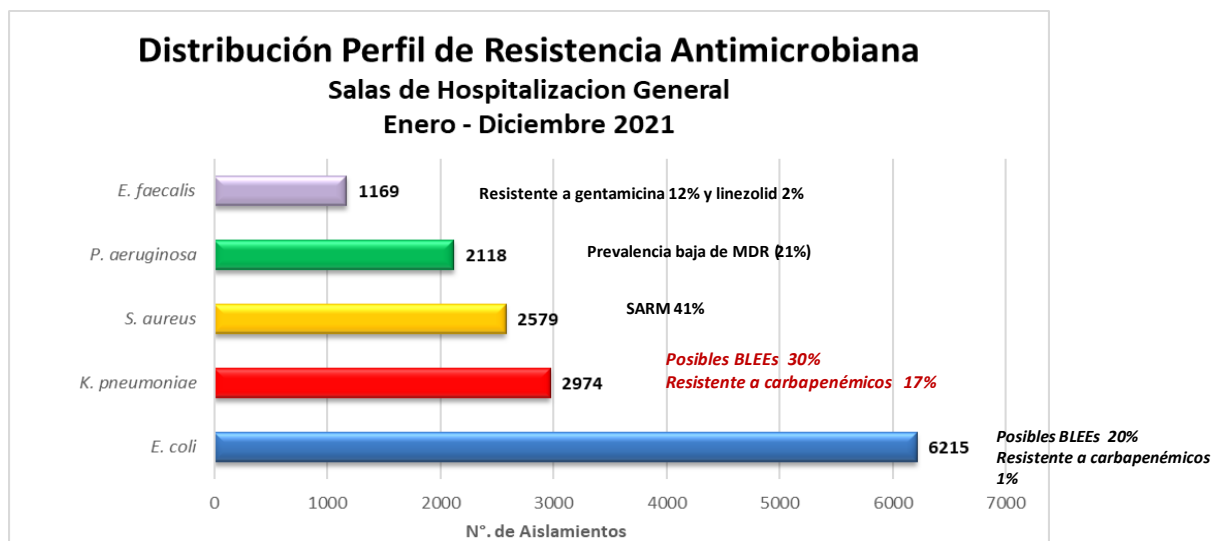


Distribución de la microbiología 5 primeros microorganismos aislados en Hospitalización



Perfil epidemiológico de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cúcuta, Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá). Unidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Perfil de resistencia antimicrobiana 5 primeros microorganismos aislados en Hospitalización



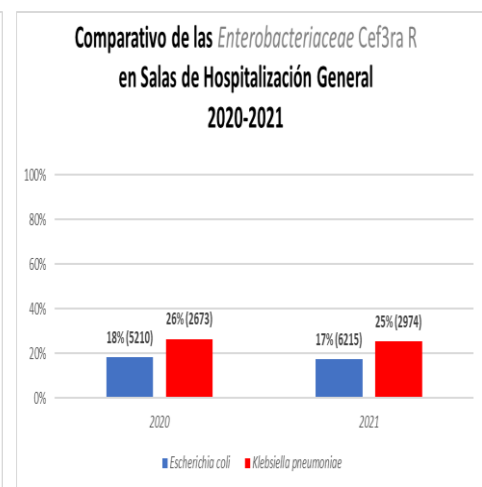
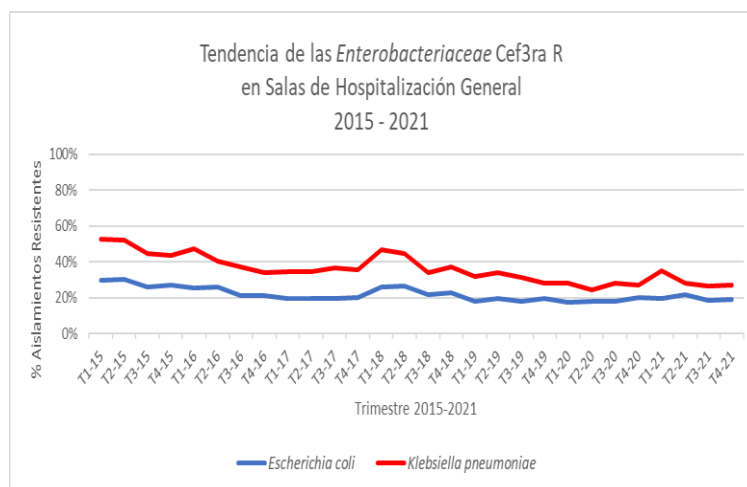
Perfil epidemiológico de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cúcuta, Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá). Unidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Perfil de resistencia antimicrobianos muestras torrente sanguíneo en salas de Hospitalización General

Microorganismo	n	Cefotaxime %	Ceftazidime %	Ceftriaxona %	Aztreonam %	Cefepime %	Piperacilina/ Tazobactam %	Ampicilina/ Sulbactam %	Ciprofloxacina %	Amoxicilina %	Tigeciclina %	Ertapenem %	Imipenem %	Meropenem %	Doripenem %	Colistina %	Ceftazidime/ Avibactam %	Ceftazidime/ Tazobactam %	Ampicilina %	Acetaminofeno/ Alta Carga %	Clindamicina %	Trimetoprim/ Sulfametoxazol %	Linezolid %	Oxacilina %	Deponitina %	Vancomicina %
<i>E. coli</i>	731	26 (20/78)	10 (69/716)	22 (139/622)	22 (136/613)	9 (55/722)	6 (44/711)		34 (250/726)	0 (3/728)	0 (3/599)	2 (12/697)	2 (12/601)	2 (14/702)	0 (1/697)	1 (5/667)	0 (0/14)	0 (0/3)								
<i>K. pneumoniae</i>	699	55 (50/91)	27 (188/685)	29 (167/571)	40 (74/185)	24 (152/607)	26 (178/569)		27 (130/490)	4 (26/594)	4 (22/511)	18 (113/630)	20 (114/561)	18 (113/655)	19 (43/224)	3 (10/348)	50 (101/19)	50 (48)								
<i>S. epidermidis</i>	663																				57 (30/1526)	46 (30/1659)	1 (6/44)	80 (52/654)	0 (0/54)	0 (1/48)
<i>S. aureus</i>	570																				9 (43/469)	2 (14/655)	0 (0/44)	33 (18/155)	0 (0/473)	0 (0/46)
<i>P. aeruginosa</i>	400		22 (8/398)		44 (17/39)	18 (72/398)	17 (68/390)		19 (74/400)	15 (59/398)			27 (97/357)	23 (90/399)	23 (33/143)	3 (6/234)	22 (6/14)	22 (2/9)								

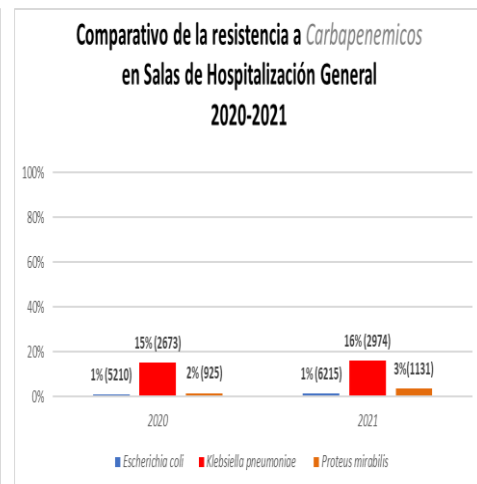
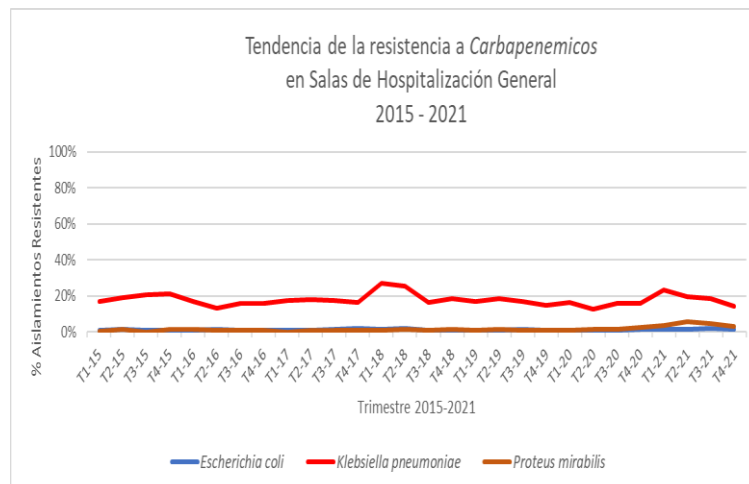
Perfil epidemiológicos de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali , Cúcuta , Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá). Universidad El Bosque , Bogotá , Colombia.

Tendencia en el tiempo y comparativo de las tasas de BLEES en *K. pneumoniae* y *E. coli* en Hospitalización



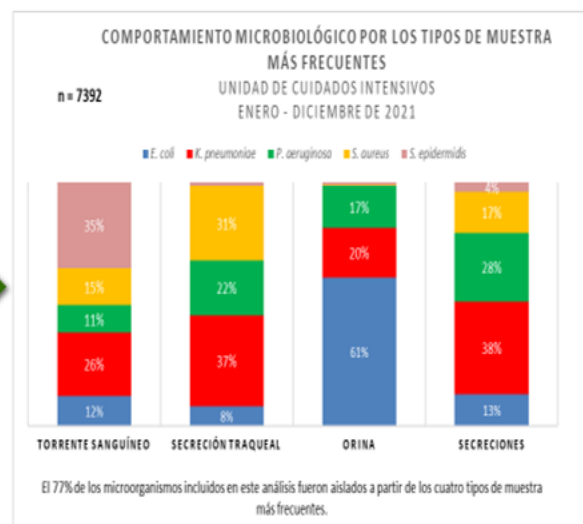
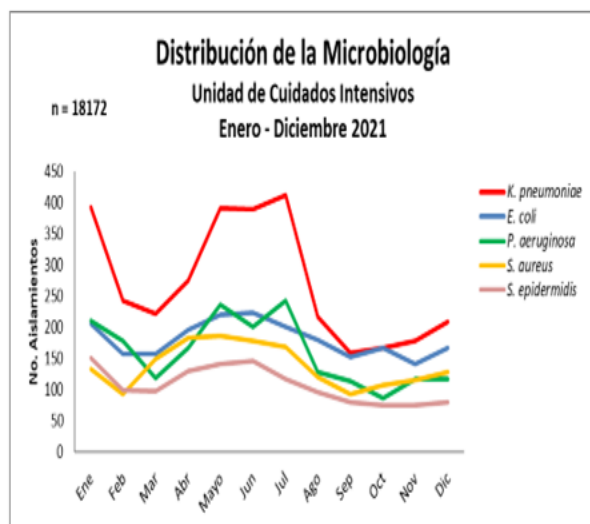
Perfil epidemiológicos de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali , Cúcuta , Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá). Universidad El Bosque , Bogotá , Colombia.

Tendencia en el tiempo y comparativo de las tasas de resistencia a CARBAPENÉMICOS en *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. mirabilis* en Hospitalización



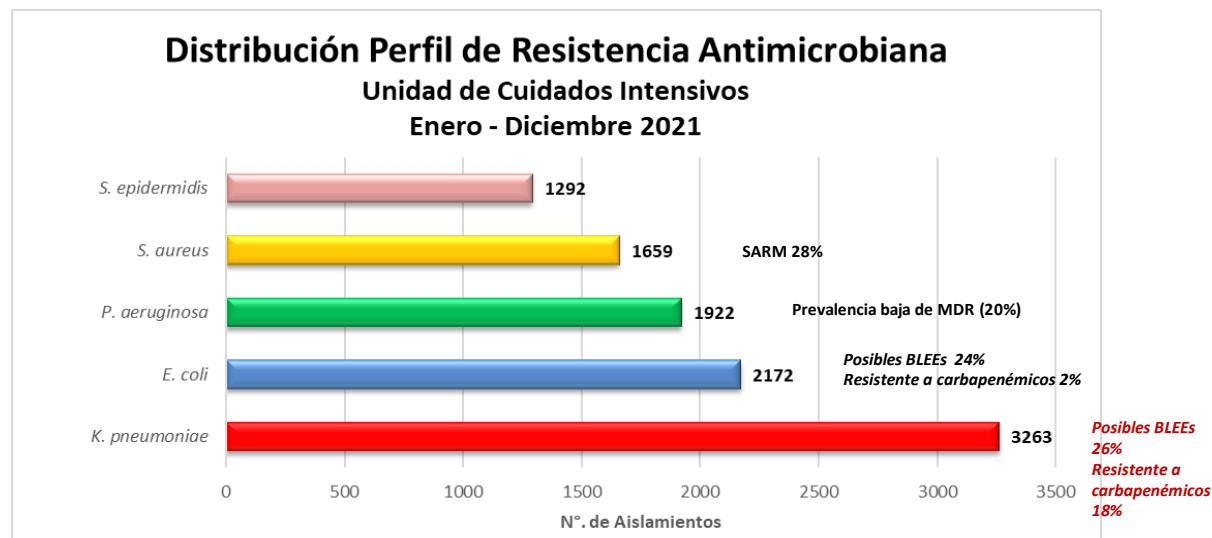
Perfil epidemiológico de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali , Cúcuta , Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá) . Universidad El Bosque , Bogotá , Colombia.

Distribución de la microbiología 5 primeros microorganismos aislados en la UCI



Perfil epidemiológico de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali , Cúcuta , Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá) Universidad El Bosque , Bogotá , Colombia.

Perfil de resistencia antimicrobiana 5 primeros microorganismos aislados en la UCI



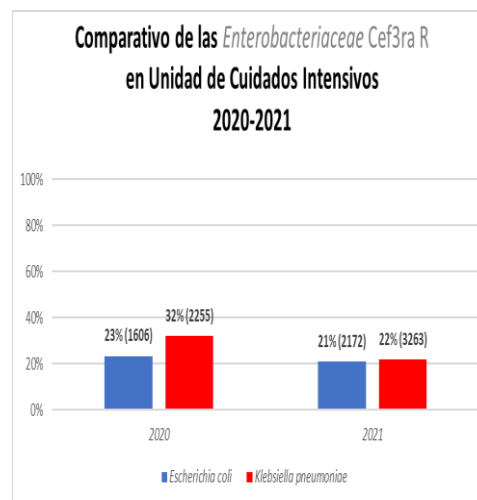
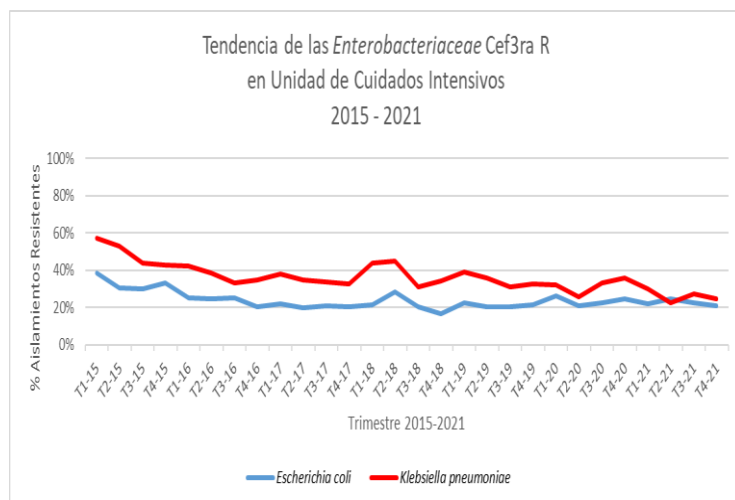
Perfil epidemiológicos de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cúcuta, Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá). Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Perfil de resistencia antimicrobianos muestras torrente sanguíneo en la UCI

Microorganismo	n	Cefotaxima 96	Ceftazidima 96	Ceftioxona 96	Aztreonam 96	Cefepime 96	Piperacilina/ Tazobactam 96	Ampicilina/ Sulbactam 96	Ciprofloxacina 96	Amikacina 96	Isigeculina 96	Erigenum 96	Imipenem 96	Meropenem 96	Polipenem 96	Colistina 96	Ceftazidim/ Avinetam 96	Cefepoxony/ Tazobactam 96	Ampicilina 96	Gentamicina Alta Carga 96	Cloxacilina 96	Trimoprim/ Sulfametoxazol 96	Linezolid 96	Oxacilina 96	Deptomidina 96	Vancomidina 96	
<i>S. epidermidis</i>	1063																					62 (522,883)	49 (52,410,61)	3 (301,134)	81 (8361,136)	0 (0,684)	1 (1,1046)
<i>K. pneumoniae</i>	1008	38 (44,15)	26 (265,1021)	30 (267,859)	28 (64,025)	22 (221,1122)	26 (254,692)		24 (244,1122)	4 (45,330)	4 (35,814)	18 (159,925)	2 (1,33,863)	20 (201,1002)	19 (194,407)	4 (1,9452)	24 (803)	43 (16,4)									
<i>S. aureus</i>	537																					15 (53,424)	4 (24,635)	0 (0,520)	35 (382,515)	0 (0,872)	0 (0,521)
<i>P. aeruginosa</i>	515		29 (151,513)		43 (18,42)	28 (142,511)	26 (137,489)		25 (127,510)	20 (100,513)			36 (1,59,468)	21 (1,59,512)	29 (1,59,189)	5 (1,5,256)	42 (1,5,96)	38 (821)									
<i>S. hominis</i>	461																					64 (127,172)	31 (143,456)	1 (5,444)	82 (351,441)	0 (0,263)	0 (2446)

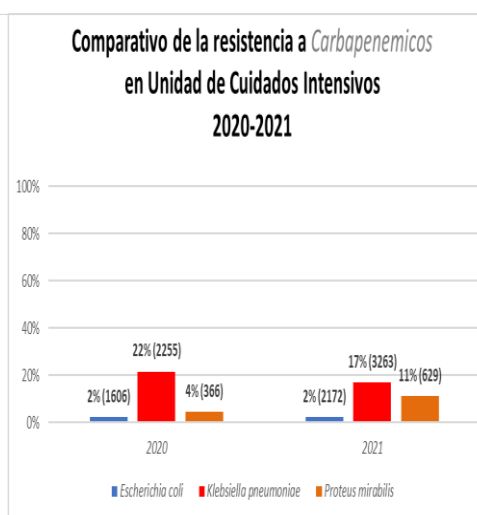
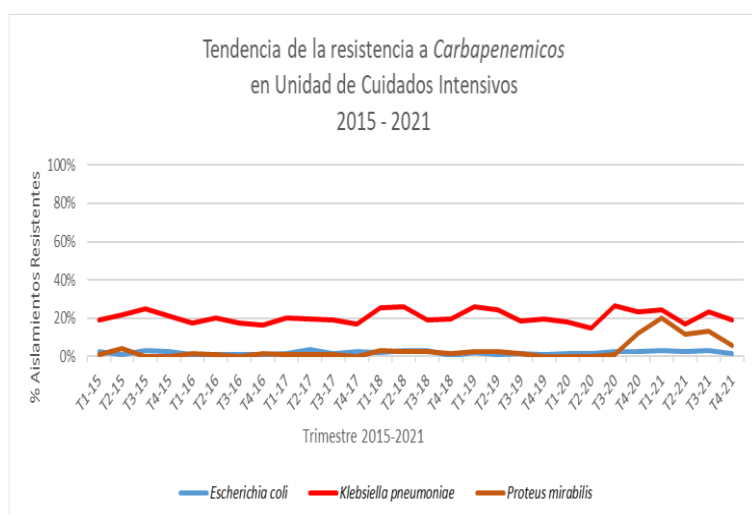
Perfil epidemiológicos de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cúcuta, Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá). Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Tendencia en el tiempo y comparativo de las tasas de BLEES en *K. pneumoniae* y *E. coli* en la UCI



Perfil epidemiológico de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cúcuta, Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá). Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Tendencia en el tiempo y comparativo de las tasas de resistencia a CARBAPENÉMICOS en *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. mirabilis* en la UCI

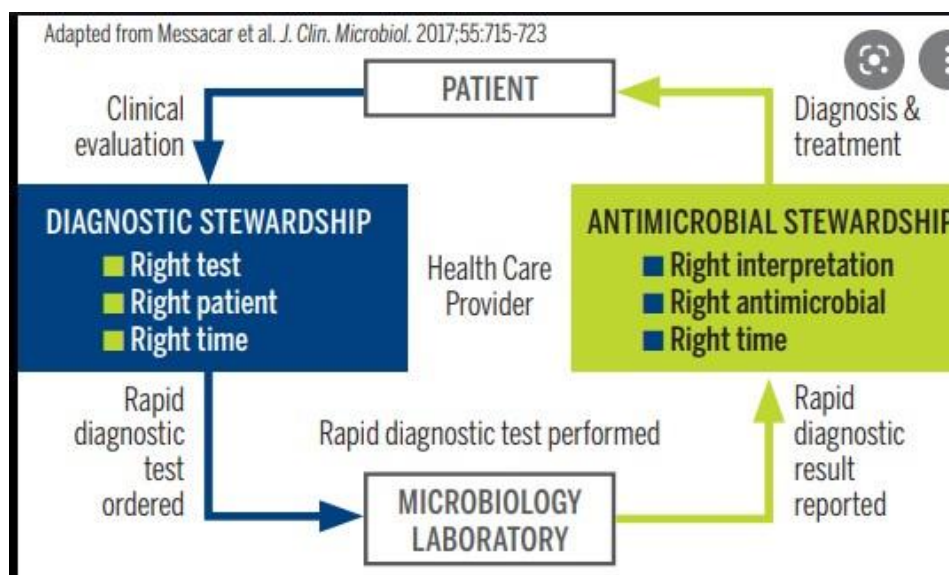


Perfil epidemiológico de Resistencia a Antimicrobianos (2021), 30 instituciones de 15 ciudades de Colombia (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cúcuta, Envigado, Ibagué, Ipiales, Manizales, Medellín, Neiva, Pasto, Pereira, Popayán, y Tuluá). Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

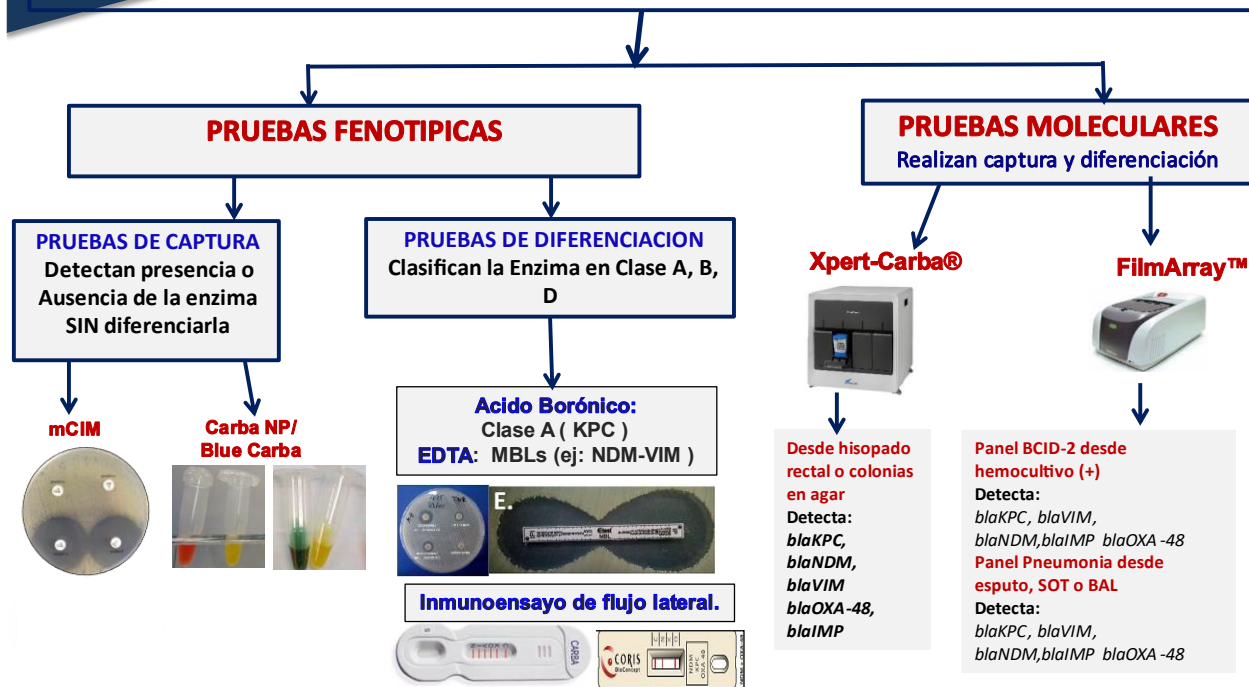
Objetivos de la charla

1. Describir la epidemiología del INAS y de la Red de Resistencia Bacteriana en Colombia (Universidad El Bosque)
2. **Discutir las opciones terapéuticas para el paciente con infección por *Enterobacterales* productores de carbapenemasas**
3. Revisar algunas estrategias de control para limitar su diseminación

Implementación de diagnósticos moleculares rápidos en enfermedades infecciosas: el papel del diagnóstico y la administración de antimicrobianos



DETECCION DE CARBAPENEMASAS



Villegas MV, Jimenez A, Esparza G, Appel T. Infectio 2019 . 23(4) 358-368

Cortesía German Esparza

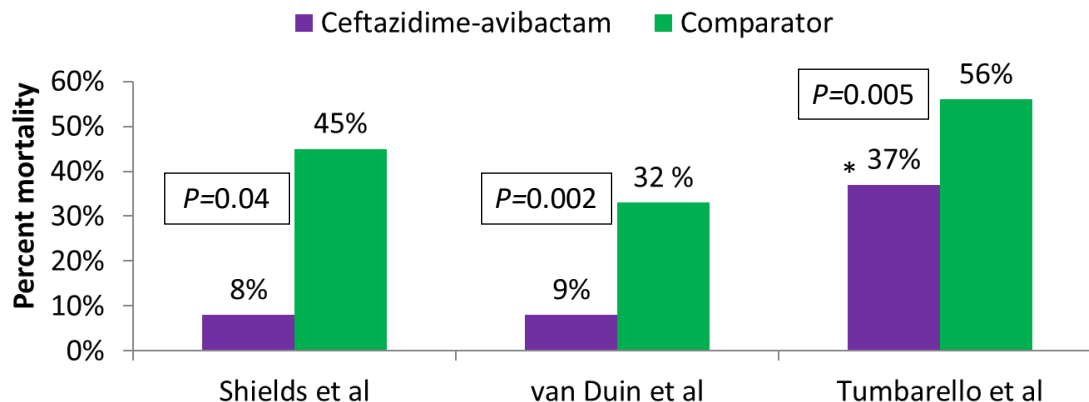
Antibióticos seleccionados con actividad frente a organismos carbapenem resistentes

Agent	KPC-producer	NDM-producer	OXA-48-like-producer	Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam						
Cefiderocol						
Ceftazidime-avibactam ¹						
Ceftolozane-tazobactam ¹						
Eravacycline ^{1,2}						
Fosfomycin (intravenous)						
Imipenem-relebactam ³						
Meropenem-vaborbactam ¹						
Plazomicin ^{1,4}						
Polymyxin B ^{1,5} or Colistin ^{1,5}						
Tigecycline ^{1,2}						

Select antibiotics with activity against carbapenem-resistant organisms: Green, susceptibility anticipated to be >80%; yellow, susceptibility anticipated to be 30% to 80%; red, intrinsic resistance or susceptibility anticipated to be <30%. ¹, US Food and Drug Administration-approved agent; ², synthetic tetracycline derivative; ³, imipenem-cilastatin-relebactam; ⁴, synthetic aminoglycoside; ⁵, polymyxin class. Abbreviations: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM, New Delhi metallo-β-lactamase.

Tamma PD, Hsu AJ. Defining the Role of Novel β-Lactam Agents That Target Carbapenem-Resistant Gram-Negative Organisms. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2019 Jul;8(3):251-260. DOI: 10.1093/jpids/piz002.

Resultados clínicos en pacientes ya tratados como terapia de segunda línea o salvamento



Datos casi exclusivamente en *K. pneumoniae* –productora de KPC

* Used as salvage therapy :uso como terapia de salvamento

Shields RK, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8):e00883-17; van Duin D, et al. *Clin Infect Dis.* 2018;66(2):163–71; Tumbarello M, et al. *Clin Infect Dis.* 2019;68:355–64.

Cortesía Ryan Shields

Comparación del tratamiento con ceftazidima-avibactam vs otras combinaciones basadas en colistina

Van Duin 2017

- Multi-center, prospective, observational study
- CRE Infection
- n = 137

IPTW: Inverse Probability Treatment Weighting :
Ponderación de probabilidad inversa

- Ceftazidime-avibactam
- Colistin
- Age, 61 years old
- Charlson comorbidity index, 3
- Critical illness at time of culture, 47 (34%)
- Type of infection
 - BSI, 63 (46%)
 - HABP/VABP, 30 (22%)
 - UTI, 30 (22%)
 - Wound, 14 (10%)
 - Other, 11 (8%)

- All-cause 30-day mortality
 - C-A, 3 (8%)
 - CO, 33 (33%)
- IPTW all-cause 30-day mortality
 - C-A, 9%
 - CO, 32%
 - P = 0.001
- IPTW adjusted better outcome with C-A, 62% (95% CI, 52–72%)

Ceftazidime-avibactam leads to better outcomes than colistin for the treatment of CRE

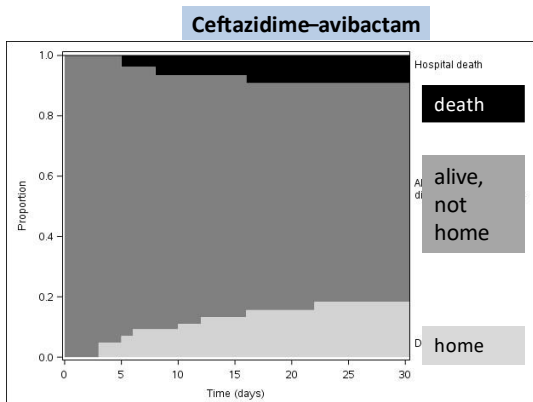
C-A, ceftazidima-avibactam
CO, colistin

HABP, healthcare-associated bacterial pneumonia;
VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia;
BSI, bloodstream infection;
cUTI, complicated urinary tract infection;
cIAI, complicated intra-abdominal infection;
AP, acute pyelonephritis

van Duin D, et al. Colistin versus ceftazidimeavibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2017;66(2):163–171.

Comparación terapia con ceftazidima -avibactam vs otras combinaciones basadas en colistina

- Mortalidad hospitalaria a los 30 días **9% (cef-avi) vs 32% (col)**
- Diferencia absoluta **23% (IC del 95%: 9%-35%), p=0,0012**



En comparación con la colistina, los pacientes tratados con ceftazidima-avibactam mostraron una tendencia donde tenían:

1. Menor probabilidades de morir
2. Mayor probabilidad de ser dado de alta del hospital dentro de los 30 días posteriores al inicio del tratamiento
3. Es más probable que experimente un mejor resultado general, incluida menor insuficiencia renal.

Análisis DOOR: 64% (IC del 95%: 57%-71%) probabilidad de un mejor resultado con CAZ/AVI

IPTW: Inverse Probability Treatment Weighting :Ponderación de probabilidad inversa

van Duin et al. CID 2018;66(2):163171

Los datos respaldan el uso de Zavicefta (ceftazidima/avibactam) en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas, incluso en bacteriemia primaria, ICPTB, infecciones óseas y de articulaciones (IOA), meningitis, neutropenia febril, fibrosis quística, pacientes postquirúrgicos debido a mecanismos de resistencia a KPC y OXA-48 y Pseudomonas MDR1-15. Pfizer tiene datos sobre la terapia combinada de Zavicefta (ceftazidima/avibactam) junto con metronidazol, aminoglicósidos, vancomicina y linezolid basándose únicamente en ensayos de fase III y estudios in vitro. Más allá de esto, Pfizer no tiene datos para recomendar una terapia combinada. Limitaciones de los análisis de datos del mundo real: las interpretaciones de los análisis de datos del mundo real no aleatorios están limitadas por un posible sesgo de selección y factores de confusión desconocidos.19 Acrónimos: IOA, infecciones óseas y de articulaciones; CRE, Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos; ICPTB, infección complicada de piel y tejidos blandos; DOOR, conveniencia de la clasificación de resultados; IPTW, probabilidad inversa de la ponderación del tratamiento; KPC, Klebsiella pneumoniae carbapenemasa; MDR, multiresistente; OXA, oxacilina. Referencias: 1. van Duin D, et al. Clin Infect Dis 2018;66:163-71; 2. Shields RK, et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e0088317; 3. Tenkink E, et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e0196416; 4. Caston JJ, et al. Int J Infect Dis 2017;59:118-23; 5. Sousa A, et al. J Antimicrob Chemother 2018;73:1370-5; 6. Tumbarello M, et al. Clin Infect Dis 2018;66:355-64; 7. Tumbarello M, et al. Clin Infect Dis 2017;73:1644-76; 8. Tsalikis V, et al. Antimicrob Agents Chemother 2020;64:e022019; 9. Rathish B, et al. Cures 2021;3:e13082; 10. Jabbar J-F, et al. Curr Opin Infect Dis 2020;33:146-54; 11. Chen W, et al. Ann Transl Med 2020;8:39; 12. Alkin SD, et al. Infect Drug Resist 2018;11:1499-510; 13. Aguado JM, et al. Transplant Rev (Orlando) 2018;32:36-57; 14. Soriano A, et al. Infect Dis Ther 2021;1989-2034; 15. Mazuski JE, et al. Infect Dis Ther 2021;102399-414; 16. Basado en folleto de información al profesional de Zavicefta (ceftazidima/avibactam): LLD, CDSv4.0_22Mar2019, CDSv5.0_04Nov2019, CDSv6.0_31Mar2020, CDSv7.0_07Oct2020, CDSv8.0_26Feb2021, v2; 17. Mazuski JE, et al. Clin Infect Dis 2016;62:1380-9; 18. Qin X, et al. Int J Antimicrob Agents 2017;49:579-88; 19. Alamyeh D, et al. J Manag Care Pharm 2011;17(9 Suppl A):S22-S26.

Comparación de la terapia de β -lactámicos /Inhibidores de β -lactamasas vs otras terapias tradicionales

Tumbarello 2019

- Multi-center, retrospective, observational study
- CR-KP Bacteremia
- n = 208

• Ceftazidime-avibactam $\pm$ antimicrobial as salvage therapy

• Best available therapy (control)

- Age, 60 years old
- Charlson comorbidity index $\geq$ 3-38 (36.5%)
- ICU admission, 39 (37.5%)
- Median before ceftazidime-avibactam start, 7 days
- Pitt Score, 4
- Monotherapy, 22 (21.2%)

• 30-day survival

- C-A + Gent, 60%
- C-A + CO, 61.5%
- C-A + CB, 63.1%
- C-A + Tig, 62.5%
- C-A + Fos, 71.4%
- C-A + Amikacin, 50%
- C-A, 59%
- BAT, 44.2%

• Multivariate analysis predictor for clinical success

- Treatment with C-A, p = 0.001

Ceftazidime-Avibactam is associated with improved clinical success regardless of additional therapeutic agents

C-A, ceftazidima-avibactam
CO, colistina
CB, carbapenem
AG, aminoglicósidos
Tig, tigeciclina
Fos, fosfomicina
IMI, imipenem
Gent, gentamicina

Guía IDSA : tratamiento de infecciones por Gram (-) resistentes *Enterobacterales* resistentes a carbapenems en ITU

Patógeno	Recomendación	Fundamento
Enterobacterales resistentes a carbapenems	Preferible	Preferido basado en
Resistente a imipenem, meropenem, doripenem (MIC ≥ 4 mcg/ml) Y/O ertapenem (MIC ≥ 2 mcg/ml) Y/O con carbapenemasa documentada	- Ciprofloxacina - Levofloxacina - TMP-SMX Ceftazidima-avibactam* - Meropenem-vaborbactam* - Imipenem-relebactam* - Cefiderocol* *"agentes nuevos"	- Usar FQ o TMP/SMX si es susceptible - Todos los agentes nuevos están respaldados por datos de ECA y datos <i>in vitro</i> - Sin preferencia de uno agente novedoso sobre otro ya que no hay datos comparativos entre si
Condición	Alternativas	
ITU complicada/pielonefritis	Aminoglicósidos	

IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial -Resistant Gram -Negative Infections . Published 3/7/2022. CORTESIA DEL DR VAN DUIN

Guía IDSA : tratamiento de infecciones por Gram (-) resistentes *Enterobacterales* resistentes a carbapenems fuera de ITU

Patógeno	Recomendación	Fundamento
Enterobacterales resistentes a carbapenems	Preferible	Preferido basado en
Resistente a imipenem, meropenem, doripenem (MIC ≥ 4 mcg/ml) Y/O ertapenem (MIC ≥ 2 mcg/ml) Y/O con carbapenemasa documentada	Ceftazidima-avibactam - KPC & OXA - Meropenem-vaborbactam - KPC - Imipenem-relebactam - KPC - Cefiderocol /Terapia combinada - Metalo-β-lactamasas	- Cefiderocol como 2ª opción (pero ojo con aumento de la mortalidad en ECA) La actividad prevista de nuevos agentes depende de la enzima presente Todos son activos contra KPC - Caz-avi preferido para OXA MBL más problemático: - Aztreonam resistente por BLEE presente - Terapia combinada - Cefiderocol - ECA de tigeciclina: aumento de la mortalidad
Condición	Alternativas	
Infecciones fuera del tracto urinario	- Cefiderocol - KPC, OXA - Tigeciclina, eravaciclina	

IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial -Resistant Gram -Negative Infections . Published 3/7/2022. CORTESIA DEL DR VAN DUIN

¿Cuáles son los antibióticos preferidos para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario causadas por ECR resistente tanto a ertapenem (CIM ≥ 2 mcg/mL) como a meropenem (CIM ≥ 4 mcg/mL), cuando los resultados de las pruebas de carbapenemasa no están disponibles o son negativos?

Recomendación: Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam son las opciones de tratamiento preferidas para las infecciones fuera del tracto urinario causadas por ECR cuando los resultados de las pruebas de carbapenemasa no están disponibles o son negativos.

Para los pacientes con infecciones por ECR:

- Que en 12 meses anteriores tuvieron atención médica en países con una prevalencia relativamente alta de organismos productores de MBL o
- Que han tenido previamente un cultivo clínico o de vigilancia donde se identificó un aislado productor de MBL
- Las opciones de tratamiento preferidas incluyen la combinación de ceftazidima-avibactam más aztreonam, o cefiderocol como monoterapia, si no se dispone de los resultados de las pruebas de carbapenemasa.

Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 1.1. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practiceguideline/amr-guidance/>. Revisada en septiembre de 2022.

¿Cuál es el papel de las polimixinas para el tratamiento de las infecciones causadas por ECR?

- **Recomendación:** La polimixina B y la colistina **deben evitarse** para el tratamiento de infecciones causadas por ECR. La colistina se puede considerar como un agente alternativo para la cistitis por ECR no complicada.
- **Fundamento**
- Los datos observacionales y de Estudios Controlados Aleatorizados (ECA) indican un aumento de la mortalidad y el exceso de nefrotoxicidad asociados con estos tto
- Las preocupaciones sobre la efectividad clínica de las polimixinas y la precisión de las pruebas de susceptibilidad a la polimixina llevaron al CLSI a eliminar una categoría susceptible para la colistina y la polimixina B.
- El panel recomienda que estos agentes se eviten para el tratamiento de las infecciones por ECR, con la excepción de la colistina como agente alternativo contra la cistitis por ECR vs la polimixina B no debe usarse por su aclaramiento predominantemente no renal.

Pranita D. Tamma, Samuel L. Aitken, Robert A. Bonomo, Amy J. Mathers, David van Duin, Cornelius J. Clancy. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0. Published by IDSA, 3/7/2022

Enterobacteriales resistentes a carbapenem: consideraciones para el tratamiento en la era de los nuevos antimicrobianos y la enzimología en evolución

COLISTINA: Se administra como un profármaco (colistina metano-sulfonato (CMS) o colistimetato)

- la conversión a fármaco activo es muy variable: puede tomar varias horas alcanzar concentraciones adecuadas, incluso con dosis de carga apropiadas
- las concentraciones inadecuadas de colistina en ptes críticos han demostrado mayor riesgo de mortalidad a los 30 días y resistencia

POLIMIXINA B: se administra en su forma de sulfato activo

- Tiene mejor farmacocinética y menor riesgo de IRA (se elimina menos por el riñón) que colistina
- Se recomienda una dosis de carga
- **OJO:** Ni la polimixina B parental ni la colistina alcanzan una concentración pulmonar adecuada y son opciones subóptimas para el tratamiento de la infección respiratoria como monoterapia

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

- Deben administrarse en combinación con otro antimicrobiano susceptible en ERC debido al:
 1. alto potencial de fracaso
 2. la farmacocinética variable y el desarrollo de resistencia en monoterapia
 3. El uso de polimixinas como columna vertebral del tratamiento para ERC debe disminuir y el papel de estos agentes debe reservarse como terapia de rescate cuando se hayan agotado todas las demás opciones

Lasko MJ, Nicolau DP. Carbapenem-Resistant Enterobacteriales: Considerations for Treatment in the Era of New Antimicrobials and Evolving Enzymology. *Curr Infect Dis Rep.* 2020;22(3):6. Published 2020 Feb 7. doi:10.1007/s11908-020-0716-3
Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Nation RL, Velkov T, Li J, Clin Infect Dis.* 2014 Jul 1; 59(1):8894.

Colistimetato sódico y lesión renal aguda: Incidencia, factores de riesgo, resultado y pronóstico de la función renal

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo con pacientes adultos sépticos que recibieron colistimetato de sodio (CMS) IV durante al menos 48h (enero 2007-diciembre 2014)

Se evaluó la falla renal asociada (Fracaso renal Agudo – FRA) + resultados clínicos

RESULTADOS:

126 pacientes fueron incluidos

- La incidencia de fracaso renal agudo (FRA) fue del **48,4%**.

Fueron predictores independientes de FRA

1. Sepsis-sepsis severa (OR: 8,07; p=0,001),
 2. Sepsis-shock séptico (OR: 42,9; p<0,001) y
 3. La creatinina sérica (CRs) al ingreso (OR: 6,20; p=0,009).
- **Solo el 56%** (34/61) de los pacientes que desarrollaron FRA **sobrevivieron**
 - **OJO a los 6 meses**, el **32%** desarrollo Enfermedad Renal Crónica
 - **Concepto personal :** Existe mayor toxicidad renal que la detectada en la experiencia clínica de los médicos a nivel individual . Esto puede deberse a la falta de seguimiento a largo plazo de los pacientes que reciben colistina /polimixina B

Saúl Pampa-Saico, Vicente Pintado, Alfonso Muriel et al. Colistimethate sodium and acute kidney injury: Incidence, risk factors, outcome and prognosis of renal function. *Nefrologia.* 2020; 40 (6): 579 -690

¿Cuál es el papel de la terapia antibiótica combinada para el tratamiento de las infecciones causadas por ECR?

- **Recomendación:** La terapia antibiótica combinada (es decir, el uso de un agente β -lactámico en combinación con un aminoglucósido, fluoroquinolona o polimixina) no se recomienda rutinariamente para el tratamiento de infecciones causadas por ECR.
- **Fundamento**
- Los datos no indican que la terapia combinada continua cuando hay actividad in vitro, ofrezca algún beneficio adicional y existe un aumento de la probabilidad de eventos adversos asociados
- Los datos observacionales y los ensayos clínicos **de tto combinados** (p. ej., ceftazidima-avibactam versus meropenem y colistina) **vs monoterapia no han demostrado que mejore los resultados clínicos.**
- Sobre la base de los datos de resultados disponibles, la experiencia clínica y las toxicidades conocidas asociadas con aminoglucósidos, fluoroquinolonas y polimixinas, **el panel no recomienda rutinariamente la terapia combinada para las infecciones por ECR cuando se ha demostrado la susceptibilidad a un agente β -lactámico preferido.**

Pranita D. Tamma, Samuel L. Aitken, Robert A. Bonomo, Amy J. Mathers, David van Duin, Cornelius J. Clancy. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram -Negative Infections: Version 1.0. Published by IDSA, 3/7/2022

Objetivos de la charla

1. Describir la epidemiología del INAS y de la Red de Resistencia Bacteriana en Colombia (Universidad El Bosque)
2. Discutir las opciones terapéuticas para el paciente con infección por *Enterobacterales* productores de carbapenemasas
3. **Revisar algunas estrategias de control para limitar su diseminación**

Colonización e infección por *Enterobacteriaceae*-carbapenem resistente en pacientes críticos en la UCI

METODOLOGIA :

Estudio retrospectivo apareado comparando la **incidencia de infección invasiva por ECR en ptes colonizados vs no colonizados en la UCI**

Desenlace primario : Infección por ECR con la misma especie que la cepa que colonizaba al pte , **COMPARATIVAMENTE** con cepas sensibles de la misma especie.

Se estratifico por APACHE y factores de riesgo

RESULTADOS:

146 portadores de ECR se compararon con 292 no -portadores

Análisis de regresión mostro que **ptes colonizados por ECR tuvieron :**

1. Mas infecciones por ECR (cociente de riesgos específicos por causa (CSHR) 2,06 [IC del 95%: 1,03 a 4,09]) **y fue independiente del APACHE**

CONCLUSION:

La colonización por ECR se asocio con al menos **2 veces el riesgo de infección** por la cepa colonizadora en ptes en la UCI

Dickstein Y, Edelman R, Dror T, et al. J Hosp Infect. 2016 Sep;94(1):54-9. doi: 10.1016/j.jhin.2016.05.018.

Dinámica de transmisión de *K.pneumoniae* productora de carbapenemasa e impacto anticipado de las estrategias de control de infecciones en una unidad quirúrgica

RESULTADOS:

- **La mínima adherencia a lavado de manos para contener la transmisión fue 50%.**
- **Reducción rápida del 60%- 90% de ptes con ECR se lograría con :**
 1. cultivos activos de vigilancia
 2. precauciones de contacto ,
 3. aislamiento y cohortización, y
 4. una adherencia de lavado de manos del 60 %
- **Restricción de antibióticos no tuvo un efecto beneficioso importante** cuando la estrategia de Control de infecciones fue agresiva.
- El modelo matemático también validó la importancia de tamizaje (hisopados) asociado a aislamientos
- **CONCLUSION :** Cultivos de vigilancia al ingreso y aislamiento/cohortización de ptes colonizados asociado a una **adherencia del 50-60 % de lavado de manos** podría llevar al control rápido de ECR en situaciones endémicas e hiper endémicas

Sypsa V, Psychogiou M, Bouzala G-A, Hadjihannas L, Hatzakis A, Daikos GL. 2012. Transmission dynamics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and anticipated impact of infection control strategies in a surgical unit PLoS One 7:e41068. doi:10.1371/journal.pone.0041068

Prevención de la colonización por ECR

- La ESCMID publicó directrices destinadas a disminuir la transmisión de patógenos Gram-negativos multirresistentes.
- La medida más sólida para prevenir la transmisión entre pacientes es: **la higiene de las manos**.
- En un estudio que muestra una **reducción del 30%** de la tasa de transmisión KP-KPC, este logro fue posible en un plazo de 8 a 12 semanas con:

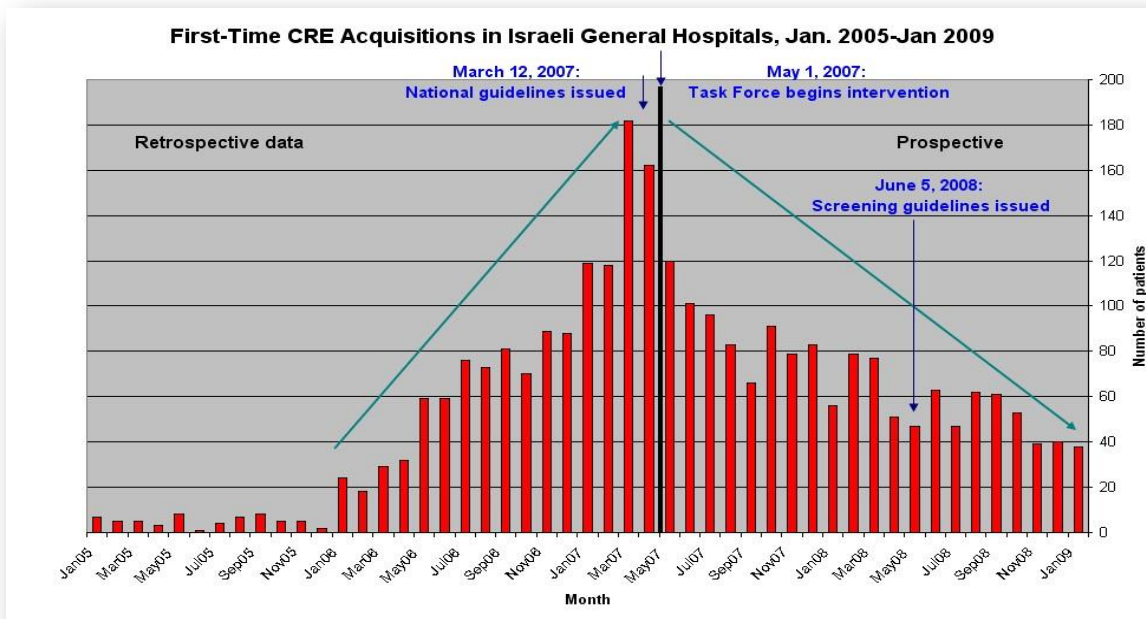
1. **vigilancia activa**
2. **precauciones de contacto y**
3. **aislamiento o cohortización PERO solo si existe un 60% de adherencia a la higiene de manos.**

Medidas adicionales:

4. **minimización del uso de dispositivos invasivos**
5. **promoción del Uso Prudente de Antimicrobianos (PROA)**
6. **enfoque estandarizado para la vigilancia activa de las poblaciones en riesgo**
7. **protocolos para la interrupción del estado de portador.**

- Tacconelli E.Cataldo M.A.Dancer S.J.De Angelis G.Falcone M.Frank U.et al.ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 1-55.
- Gagliotti C.Ciccarese V.Sarti M.Giordani S.Barozzi A.Braglia C.et al.Active surveillance for asymptomatic carriers of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a hospital setting. J Hosp Infect 2013; 83: 330-332

Para KPC es más importante implementar múltiples estrategias
Efecto de la intervención nacional (Israel) para el control de infecciones: 80% reducción
No hubo ninguna restricción de antibióticos



PRECAUCIONES DE CONTACTO



PC Contacto

Aplique las precauciones por contacto y adicione las estándar dependiendo el riesgo.

Las visitas deben presentarse en la estación de enfermería antes de ingresar a la habitación.

Habitación Individual
Realizar aislamiento hospitalario en habitación individual y mantener la puerta de la habitación cerrada.

Higiene de Manos
Lavado con agua y jabón
Cuando las manos estén visiblemente sucias, contaminadas con sangre o fluidos corporales.
Fricción con alcohol glicerinado: antes y después del contacto con el paciente, después de exposición a sangre y fluidos corporales y/o al retirarse los guantes, antes de realizar cualquier procedimiento y después del contacto con el entorno del paciente.

Bata de tela o desechable
Cuando exista contacto estrecho con el paciente. Las batas son de un único uso, por actividad.

Guantes
Usarlos durante el contacto con el paciente, cuando se prevé contacto con sangre y fluidos corporales y artículos contaminados.

Equipo
Los equipos biomédicos usados en la atención (tensiómetros, fonendoscopios, termómetros, etc) preferiblemente serán exclusivos. Se debe hacer limpieza y desinfección cada vez que sean utilizados.

Precauciones Estándar

Comité de Infecciones y Vigilancia Epidemiológica CIVE

Si se considera suspender las precauciones de contacto basadas en los resultados de los cultivos de vigilancia, es apropiado esperar **al menos de 3 a 6 meses** desde el último cultivo positivo.
CDC 2021

Cortesía Dr Christian Pallares

EN RESUMEN

- Para el manejo de bacterias productoras de carbapenemasas se requiere
 1. Conocer la epidemiología local
 2. Lograr una identificación adecuada desde el laboratorio de microbiología
 3. Iniciar con el antibiotic adecuado
 4. Prevenir la diseminación de estas bacterias a nivel hospitalario donde la higiene de manos, la desinfección, limpieza y precauciones de contacto juegan un papel primordial

MUCHAS GRACIAS

