



Infección por microorganismos Gram negativos.

Resistencia y Perspectiva terapéutica.

Dr. Luis Alberto Solar Salaverri.

Servicio de Infectología.

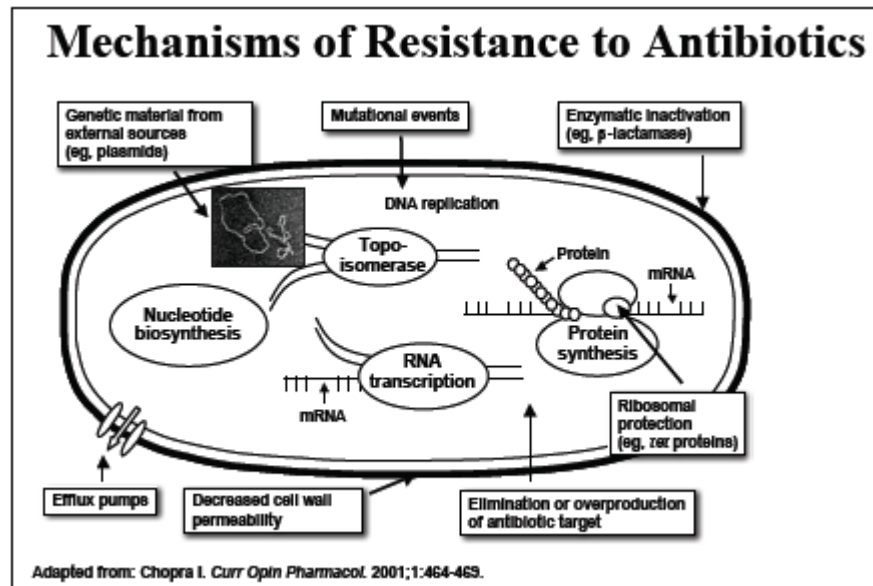
Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana.

Lista de choque de la Resistencia. (IDSA) 2006.

- MRSA.
- E.Coli.
- Klebsiella spp.
- Acinetobacter baumannii.
- Pseudomona aeruginosa.
- Aspergillus spp.
- Enterococcus faecium.

Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, et al. Bad bugs needs drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force. Clin Inf Dis 2006; 42: 657-68.

Mecanismos de Resistencia.



ESBL.

- Enzimas con alta eficacia para hidrolizar betalactámicos de amplio espectro.
- Primer reporte Alemania 1985.
- Distribución mundial en menos de 10 años.
- Consecuencias alarmantes en morbilidad – mortalidad.

Resistencia en Gram negativos.

ESBL - EL GRAN PROBLEMA.

RESISTENCIA. COMPLEJIDAD.

- La síntesis de β -lactamasas puede ser **constitutiva**, es decir que se realiza de manera constante y sin que sea necesaria la presencia del antibiótico en el medio o **inducida** por la presencia de penicilinas o cefalosporinas
- Hasta la fecha han sido identificadas más de 200 de tales enzimas, siendo las más reconocidas TEM-1, TEM-2, SHV-1 y BRO-1.
- Betactamasas de espectro extendido. E.Coli, Klebsiella, P. Mirabilis, Acinetobacter.
- Metalobetactamasas. P. aeruginosa, Serratia, Enterobacter.

FACTORES DE RIESGO DE ESBLS.

-Hospitalización reciente.

-Enfermedades crónicas debilitantes.
(Diabetes, IRC, Inmunodepresión)

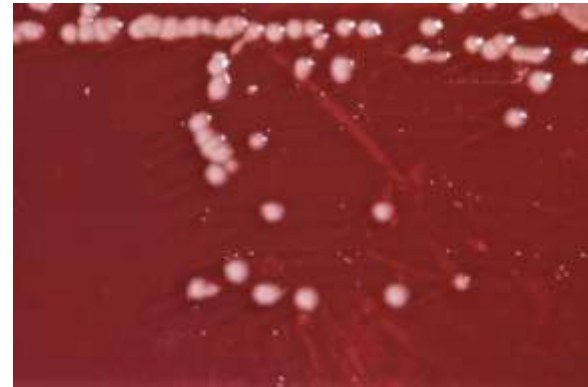
-Uso de Cefalosporinas de 3ra generación y
Quinolonas.

-ITU recurrentes.

Bacterias productoras de ESBL.



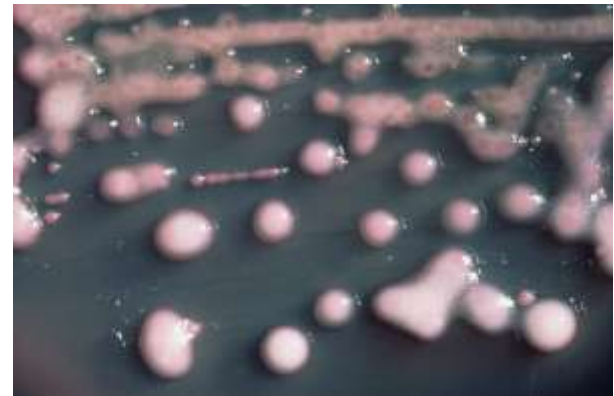
A. baumannii.



P. aeruginosa.



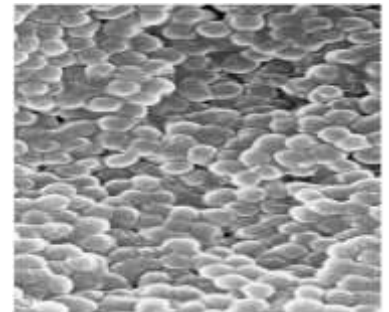
E. Coli.



K. pneumoniae.

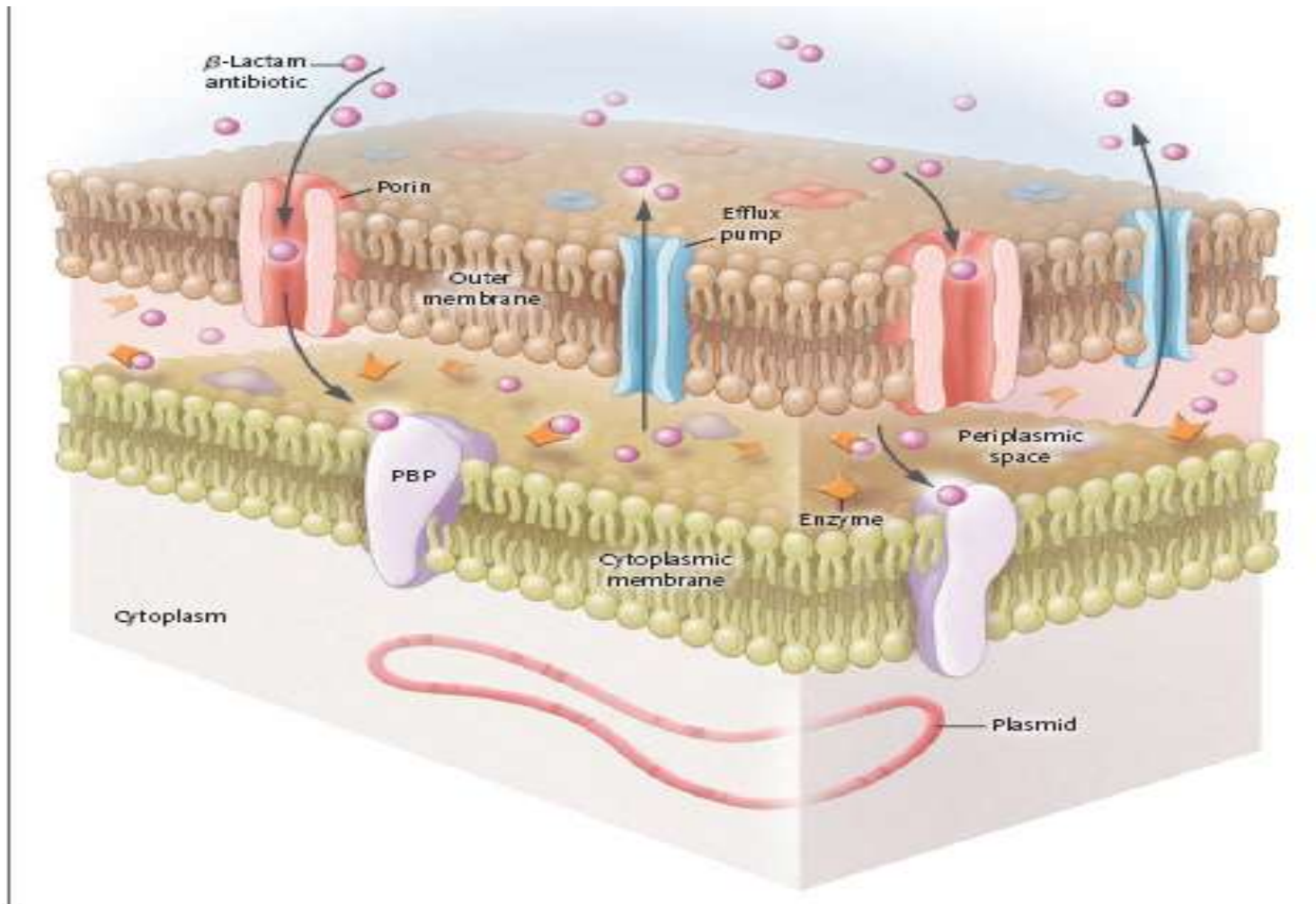
-Complejo Acinetobacter-
baumannii – calcoaceticus

Problemático y multirresistente.



Acinetobacter.

Mecanismos de resistencia.



Acinetobacter Baumannii.

Epidemiología.

Comunidad.

- Raro en población general:
 - colonización cutánea < 5%
 - Muy raro en cavidad oral y tracto respiratorio
- **Pero:** continuos reportes de infección adquirida en la comunidad.

Hospital.

- **Resistencia a antimicrobianos**
 - Colonización faríngea 7-18%
 - Colonización traqueostomía 45%
- **Capacidad de supervivencia de Acinetobacter spp**
 - 4 veces más que otros BGN
 - Supervivencia a diferentes Tª y pH
- **Extensa contaminación del medio y materiales próximos a pacientes colonizados/infectados:**
 - Ropa de cama y utensilios personales
 - Material sanitario diverso
 - Suelo, conductos de aires, etc.

Resistencia de gram negativos en
Cuba.

Aproximación.

Resistencia bacteriana UTIP 2004-05.

Hospital Dr. Antonio Luaces. (Ciego de Ávila)

Gérmenes	KZ	CTX	CRO	AK	G	CIP	R	T
<i>S. aureus</i>	59.0	18.1	18.1	22.7	22.7	27.2	40.9	45.4
<i>Enterobacter sp.</i>	80.9	42.8	66.6	38.0	57.1	47.6	66.6	61.9
<i>Escherichia coli</i>	73.6	21.0	31.5	31.5	42.1	26.3	31.5	42.1
<i>Pseudomona sp.</i>	81.8	18.1	54.5	9.0	27.2	27.2	9.0	27.2
<i>Klebsiella sp.</i>	87.5	25.0	50.0	25.0	25.0	25.0	37.5	25.0
<i>Acinetobacter sp.</i>	85.7	57.1	71.4	28.5	28.5	57.1	42.8	28.5
<i>Proteus sp.</i>	40.0	40.0	25.0	20.0	40.0	40.0	40.0	20.0
<i>N. meningitidis</i>	66.0	33.3	33.3	33.3	66.0	33.3	33.3	33.3
<i>Citrobacter sp.</i>	100	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	100	50.0

KZ – Cefazolina
 CRO – Ceftriaxona
 G – Gentamicina
 R – Cloranfenicol

CTX- Cefotaxima
 AK – Amikacina
 CIP-Ciprofloxacino
 T – Tetraciclina

DRA. MERCEDES FERRER MACHÍN
DR. LEMIS DUEÑAS ROSQUETE

ESBL . Ciudad Habana - Cuba.

E. Coli (298 cepas) **y** **Klebsiella spp** (28 cepas) .

- E. Coli 10% de aislamientos.
- Klebsiella spp 36% de aislamientos.
- Excelente estabilidad de Carbapenémicos.

Antimicrobiano.	Klebsiella spp.(%)	E.Coli.(%)
Meropenem	0	0
Imipenem	0	0
Cefepime	50	77.41
Gentamicina	30	41.93
Tobramicina	60	87.07
Ciprofloxacina.	30	35.48
Amox/Ac. Clav.	90	90.32

Resistencia Hospital Hermanos Ameijeiras.

	1997	2002	2007
Antibióticos	% de resistencia	% de resistencia	% de resistencia
Amikacina	22.2	44.76	55.61
Cefotaxime	31.0	84.13.	92.31
Ceftazidime	17.6	51.97	96.55
Ceftriaxone	29.0	73.96	94.21
Ciprofloxacina	6.01	50.00	72.84
Gentamicina	31.0	62.40	72.99
Meropenem	-	33.33	55.61

Acinetobacter spp.

	1997	2002	2007
Antibióticos	% de resistencia	% de resistencia	% de resistencia
Amikacina	17.8	20.58	19.72
Gentamicina	39.3	43.54	55.43
Ceftazidima	20.6	58.06	74.01
Cefotaxima	28.8	46.60	80.00
Ciprofloxacina	5.2	26.00	72.24
Ceftriaxone	34.3	44.89	63.24
Meropenem	-	0	7.43

	1997	2002	2007
Antibióticos	% de resist	% de resistencia	% de resistencia
Amikacina	19.2	38.24	28.95
Gentamicina	37.5	43.09	31.39
Ceftazidima	33.3	23.53	67.46
Cefotaxima	59	88.24	66.67
Ciprofloxacina	2.44	16.82	33.48
Ceftriaxone	52.68	78.21	91.30
Meropenem	-	0	38.61

P. aeruginosa

E. Coli.

Datos presentados
Primera Reunión APUA-
CUBA 2008.

PANRESITENCIA.



- Múltiples reportes de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* sp resistentes a todos los antimicrobianos disponibles comercialmente.
- Solo sensibles a Colistina/Polimixin B.
- Mecanismo mediado por sobre-expresión de Amp C, disminución de OprD2, sobrerregulación de bombas de efusión.
- Los brotes pueden estar asociados a microorganismos relacionados genotípicamente.

Consecuencias clínicas de la resistencia antibiótica (multirresistencia).

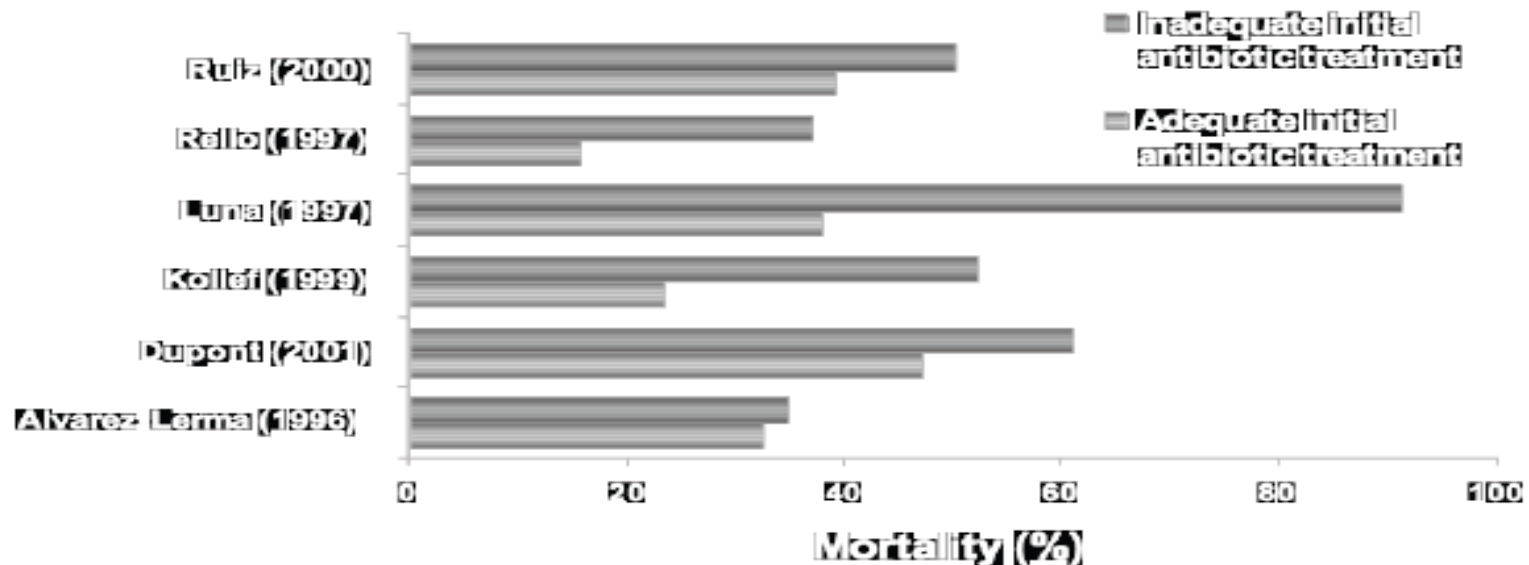
- Fracasos de tratamientos convencionales .
- Mayor uso de “otros antibióticos”
(tratamientos inadecuados).
- Periodo de enfermedad más prolongado.
- Incremento de complicaciones asociadas.

... hay una relación directa entre el desarrollo de resistencia antimicrobiana (multi-R) y una mayor mortalidad y morbilidad, en comparación con microorganismos no resistentes.

El antibiótico inicial. Importancia.

Papel del Infectólogo.

Importance of Initial Empiric Antibiotic Selection



Alvarez-Lerma F. *Intensive Care Med.* 1996;22:387-394.
 Dupont H, et al. *Intensive Care Med.* 2001;27:355-362.
 Kollef MH, et al. *Chest.* 1999;115:462-474.

Luna CM, et al. *Chest.* 1997;111:676-685.
 Rello J, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:196-200.
 Ruiz M, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:119-125.

Silvano E, Leone S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit infections including the role of the infectious disease specialist. *Intern Journ of Antim Agents.* 2007.29:494-500

POLIMIXINA.

ULTIMO RECURSO.

- Polipéptido cationico que interactúa con el lipopolisacarido de la membrana externa.
- Incrementa la permeabilidad de la membrana y escape de material celular con muerte.

POLIMIXINAS.

RIESGO-BENEFICIO

Antibióticos bactericidas. (Polimixinas A-E).

Polimixina E o Colistina.

Detergentes de la membrana bacteriana.

Amplio espectro contra Gram negativos:

❖ *A.baumannii*.

❖ *P.aeruginosa*.

❖ *S.maltophilia*.

☐ Menos efectos adversos en estudios actuales.

AMINOGLUCÓSIDOS. ¿OTRA VEZ?

- Incremento en resistencia de gram negativos a Betalactámicos y Quinolonas.
- Revisión de su relación dosis - toxicidad.
- Capacidad bactericida concentración dependiente.
CIM $\geq$ 2 mg/l mala respuesta terapéutica.
- Dosis c/24 horas si daño renal.
- Necesidad de relación tiempo – concentración.
- Individualizar el paciente. 5mg/kg/día.

Es necesario insistir en la enseñanza sobre como utilizar los poderosos antimicrobianos de forma optima para prolongar su longevidad mientras exploramos otras alternativas para el control de las infecciones.

Louis B Rice MD. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007.