

Peritonitis terciaria

Enterobacterias Multiresistentes Manejo Antibiótico

Caso Clínico Agosto 2015

Dra. Daniela Paciel.

Dr: Raul Castelli



Historia Clínica.

35 años, Sexo M.

AP: Trastorno por dependencia PBC, Alcoholista.

3/06 incidente de tránsito, como conductor de moto, impacta contra automóvil y sufre caída al piso presentando trauma de cráneo, sin pérdida de conocimiento pero excitación psicomotriz post trauma + Impacto de hemicuerpo izquierdo.

Se realiza IOT ARM, traslado a Emergencia de HC.

EF: Paciente excitado, polipneico, anemia clínica, shock hipovolémico en anemia aguda, Neumotórax clínico a izquierda que se drena.

Se traslada a Block.



Historia Clínica.

- Laparotomía: Mediana supra infra umbilical:
 - Hemoperitoneo masivo.
 - Sección de pedículo esplénico.
 - Avulsión de delgado con isquemia Yeyunal.
 - Hematoma retroperitoneal de zona II por estallido renal.

Se realiza:

- Esplenectomía.
- Nefrectomía izquierda.
- Resección de delgado (desde el ángulo duodeno yeyunal a íleon) con duodeno íleo anastomosis T-T, cierre parietal.

AAQ: Shock, recibe transfusión masiva.

Ingresa a CTI privado el 3/06.

TC: Cráneo sin alteraciones, Torax: Contusión pulmonar izquierda y Neumotorax laminar.



Historia Clínica.

CTI: Distensión abdominal, estabilidad hemodinámica, responde ordenes simples.

Se decide Reintervención (1er Relaparotomía) 6/06:

- Isquemia colónica transverso y descendente.
- Citoesteatonecrosis.
- Anastomosis indemne.

Hemicolectomía ampliada, anastomosis Íleo cólica.

Toilette peritoneal con toma de muestras (directo y cultivo) para microorganismos inespecíficos.

Drenajes en logia esplénica y flanco derecho.



Historia Clínica.

Desarrolla *E.coli* multisensible en LP del 6/06, se inicia AMS doble dosis.

Retorna 9/06 a CTI Hospital de Clínicas.

Clínicamente: Estable, suspensión de VSP, Pafio2 250 en ARM, responde ordenes simples. Rabdomiolisis Nefroprotección.

ATB: Ampicilina Sulbactam doble dosis (9/6 a14/06).

Se agrega:

< Metronidazol 500 mg cada 8 Hs (9/06 a 14/06).

< Terapia anticipada con Fluconazol 200 mg c/12 (12/06 a 14/06).



Historia Clínica.

Evolución: Tórpida:

11/06: Fiebre, SIRS, Hiperleucocitosis 43.000. Procalcitonina 25 ug/ml.

Gastroparesia, residual gástrico aumentado, PIA Bajas.

Prueba azul metileno negativa.

Amilasemia: 69 U/ml.

Encuesta bacteriológica (11/06):

Secreciones Traqueales: sin desarrollo.

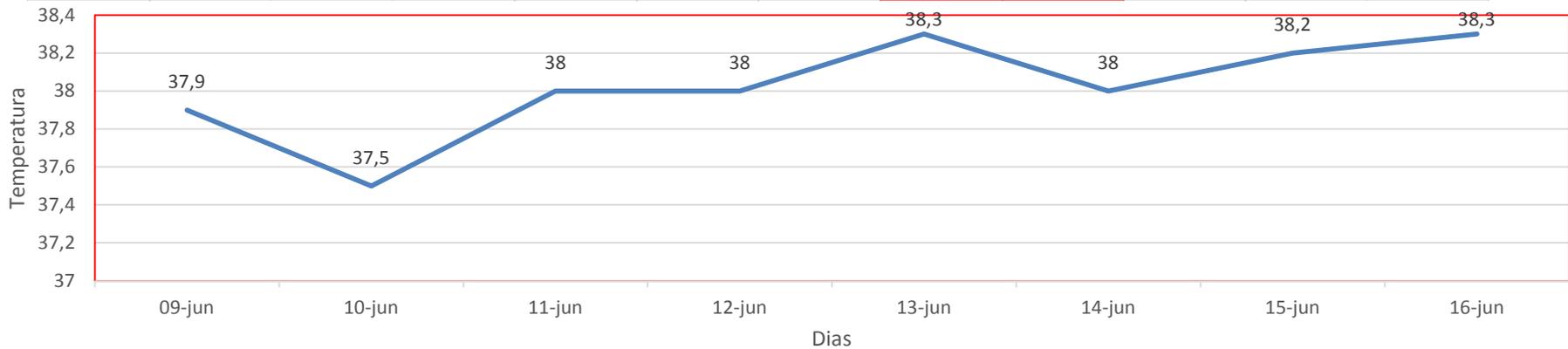
Hemocultivos: sin desarrollo.

Urocultivo: sin desarrollo.

Cultivo de Vía Venosa Central: sin desarrollo.



	1 Relaparoto			Reingreso HC						2 Laparotom	
	06-jun	07-jun	08-jun	09-jun	10-jun	11-jun	12-jun	13-jun	14-jun	15-jun	16-jun
Pip Tzo	█									█	
Ampi Sulba				█							
Metronidazol				█							
Fluconazol.							█				



	9/06	10/06	11	12/06	13/06	14/06	15/06	16/06
HB	9,2	8,4	8,1	7,4	7,5	8,3	7,4	7,5
GB	17.510	25.000	33.000	43.500	41.000	19.850	19.600	22.000
TGO/TGP	64/50						84/31	34/35
FA/Ggt	75/72						59/84	105/68
TP							52%	50%
PCT.	6,01			25				7,33



Historia Clínica.

Conducta: Cambio empírico de plan ATB a piperacilina tazobactam (15/06).

Valoración por Equipo Quirúrgico.

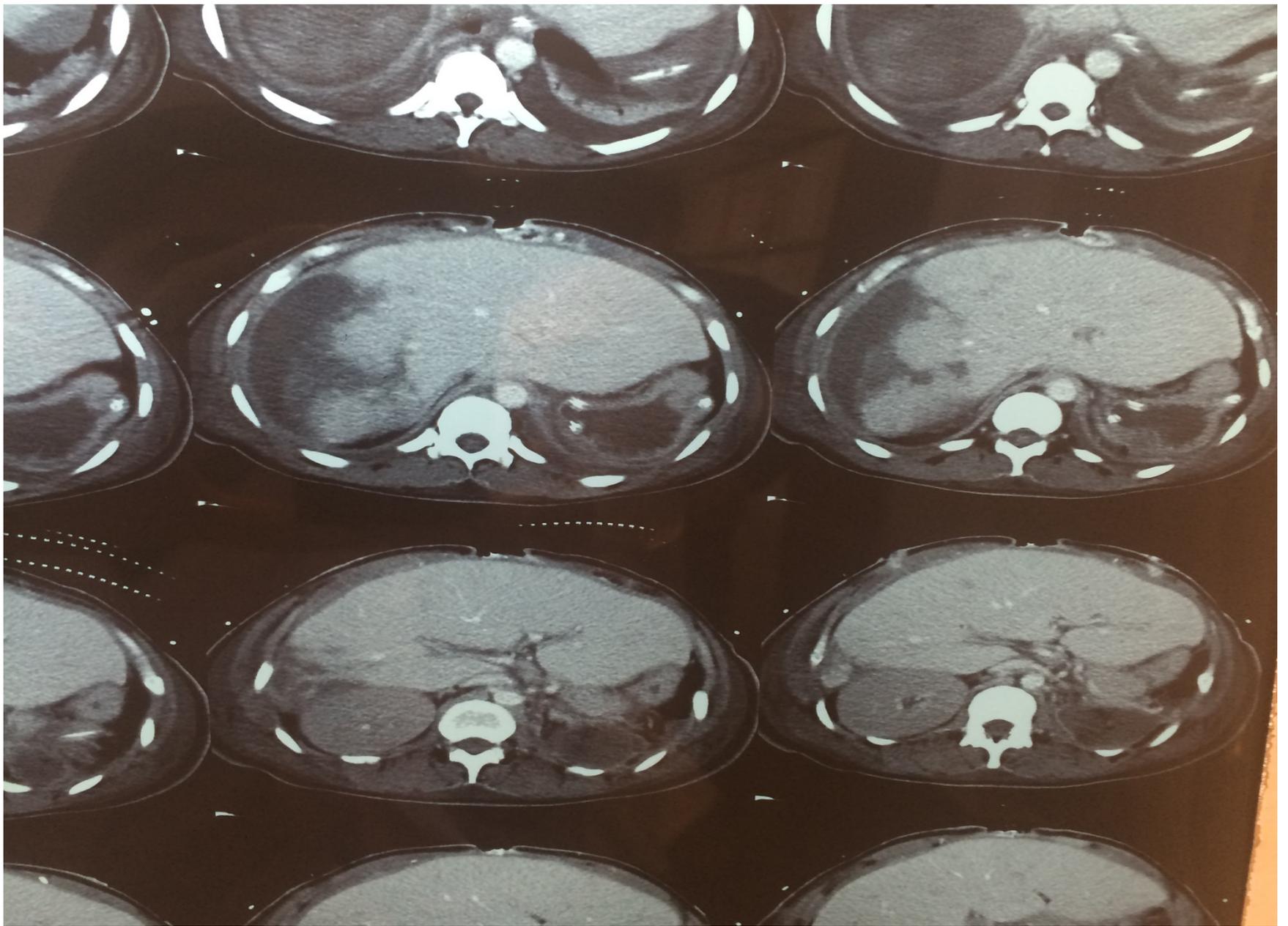
TC Abdomen (14/06): gran colección intra abdominal peri hepática.

16/06 Punción guiada por ecografía : líquido bilio purulento.

16/06 2da Relaparotomía: Peritonitis biliar purulenta, falla de sutura duodeno ileal, tejido friable, se cierra sobre Petzer, se deja Vacuum.

17/06 3er Relaparotomía: Peritonitis plástica adherencial con gran dificultad en la exploración.





En Líquido Peritoneal del 16/06 desarrolla:

Pseudomonas aeruginosa:

Gentamicina: Resistente.

Ceftazidime: Resistente.

Amikacina: Sensible.

Ciprofloxacina: Sensible.

Meropenem: Sensible.

Imipenem: Sensible.

PIP TZO: Resistente.

Enterobacter spp:

Ampicilina: Resistente.

Ampicilina Sulbactám: Resistente.

Cefalotina: Resistente.

Cefuroxime: Resistente.

Ceftazidime: Resistente.

Ceftriaxona: Resistente.

Meropenem: Sensible.

Imipenem: Sensible.

Amikacina: Sensible.

Gentamicina: Sensible.

Ciprofloxacina: Sensible.

PIP TZO: Intermedio.

TMT SMX: Resistente.



Historia Clínica.

- Diagnostico: Sepsis Peritoneal, peritonitis terciaria confirmada.

Disfunciones:

< Hemodinámica.

< Respiratoria.

< Renal (multifactorial en mono reno).

< Hematológica.

< Hepática.

< Alteración en la hemostasis.

Estado de inflamación sistémica persistente, hiperleucocitosis, fiebre.



Historia Clínica.

	17/06	19/06	21/06	23/06	25/06	26/06	28/06	29/06	30/06
Azo/Crea	0,40/0,88	0,55/1,04	0,39/0,94	0,36/0,92	0,44/0,80	0,46/0,79	0,57/0,69		0,90/1,56
HB	8,4 mg/dl	7,5 mg/dl	8,2 mg/dl	9,3 mg/dl	8,6 mg/dl	7,6 mg/dl	9,3 mg/dl	10 mg/dl	10 mg/dl
PLT	576.000	345.000	354.000	248.000	294.000	293.000	132.000	224.000	220.000
GB	22.000	21.000	25.500	27.000	29.400	22.000	16.000	22480	25.000
BT	4,90	6,6	6,7	7,58	5,32	3,85	3,22	3,78	
TGO/TGP	1718/ 1110	2692/ 2816	1143/ 304	51/ 78	45/ 125	91/ 60	96/ 96	128/ 113	
FA / gGT	377/ 70	904/ 205	585/ 292	392/ 192	237/ 152	210/ 105	323/ 288	405/ 296	
TP	52%	50%	61%		63%	53%	50%		



Historia Clínica.

Estrategia: Frente a la presencia de Peritonitis Terciaria para control de foco infeccioso se propone:

- 1) Plan de limpieza quirúrgicas programadas mediante relaparotomías, manejo con abdomen abierto y sistema aspirativo continuo.
Relaparotomias: 17/06, 22/06, 24/06, 27/06 y 1/07.
- 2) ATB dirigida a microorganismos desarrollados en peritoneo.
Colistin (17/06), Ciprofloxacina (18/06) y Amikacina (20/06).



Historia Clínica.

Evolución: Pese a ello se mantuvo GRAVE.

Claros elementos clínicos y quirúrgicos de ausencia de control de foco.

Hallazgos en relaparotomías: Peritonitis persistente, abdomen bloqueado en etapa difícil reconocimiento de estructuras anatómicas, pseudomembranas.

Clínica: sepsis con disfunción multiorgánica mantenida:

Hemodinámica, Respiratoria, Hematológica, grave compromiso hepático, TP < 60%, injuria renal aguda que requiere TRFR.

Febril y con hiperleucocitosis mantenida.



Historia Clínica.

Nuevos planteos:

- 1) Control quirúrgico insuficiente ?.
- 2) Desarrollo de resistencia de los microorganismos aislados ?.
- 3) Otros focos infecciosos ?.

Sin desarrollo de microorganismos inespecíficos en hemocultivos, Urocultivo, cultivo de secreciones traqueales y cultivo de dispositivos intravasculares.



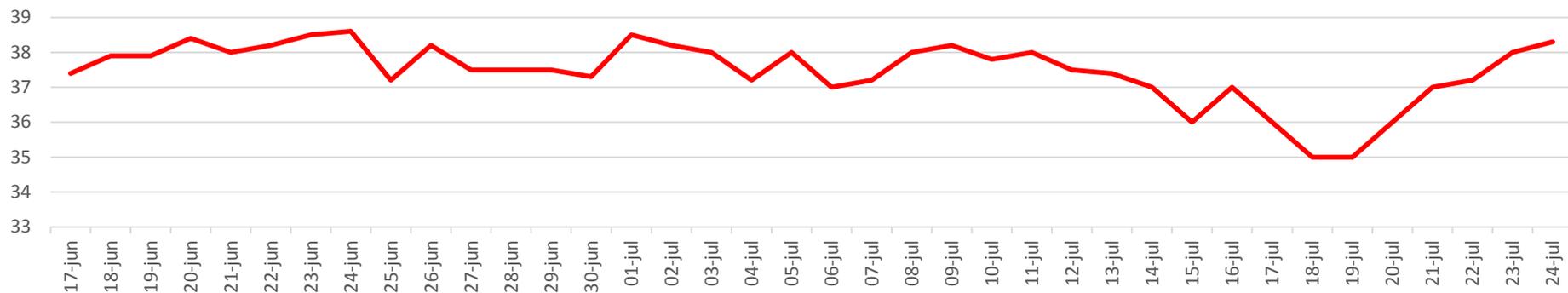
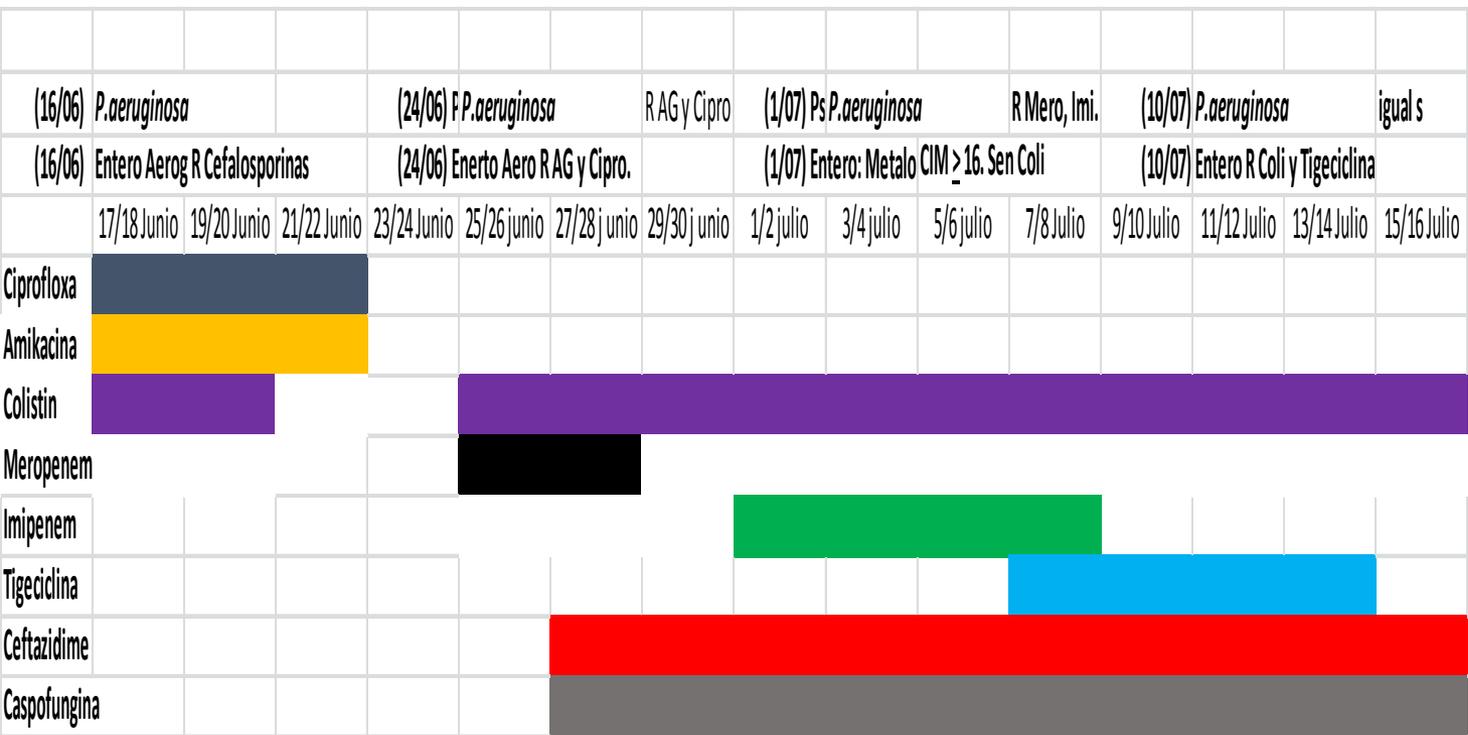
Historia Clínica.

Se rotar ATB: (25/06) Meropenem, (25/06) Colistin.
(27/05) Ceftazidime.

Desarrolla en liquido peritoneal *Candida glabrata* sensible azoles, caspofungina y anfotericina B.

Iniciar Caspofungina: por la gravedad, alteración hepática grave y previa exposición a azoles.





Control diario de temperatura



Historia Clínica.

10/07 Shock, perfil HD hipovolémica, caída hemoglobina a 5,9, sangrado por drenajes, en contexto de alteración severa de la crisis se interviene quirúrgicamente: Sangrado en Napa.

En el postoperatorio inmediato presenta PCR, Asistolia, secundario a shock.

Extremadamente grave.



Historia Clínica.

18/07 mas estable DOM alternancia Hipotermia: TC abdomen.

TC (18/07): 1) destrucción parenquimatosa segmentos derechos del hígado.

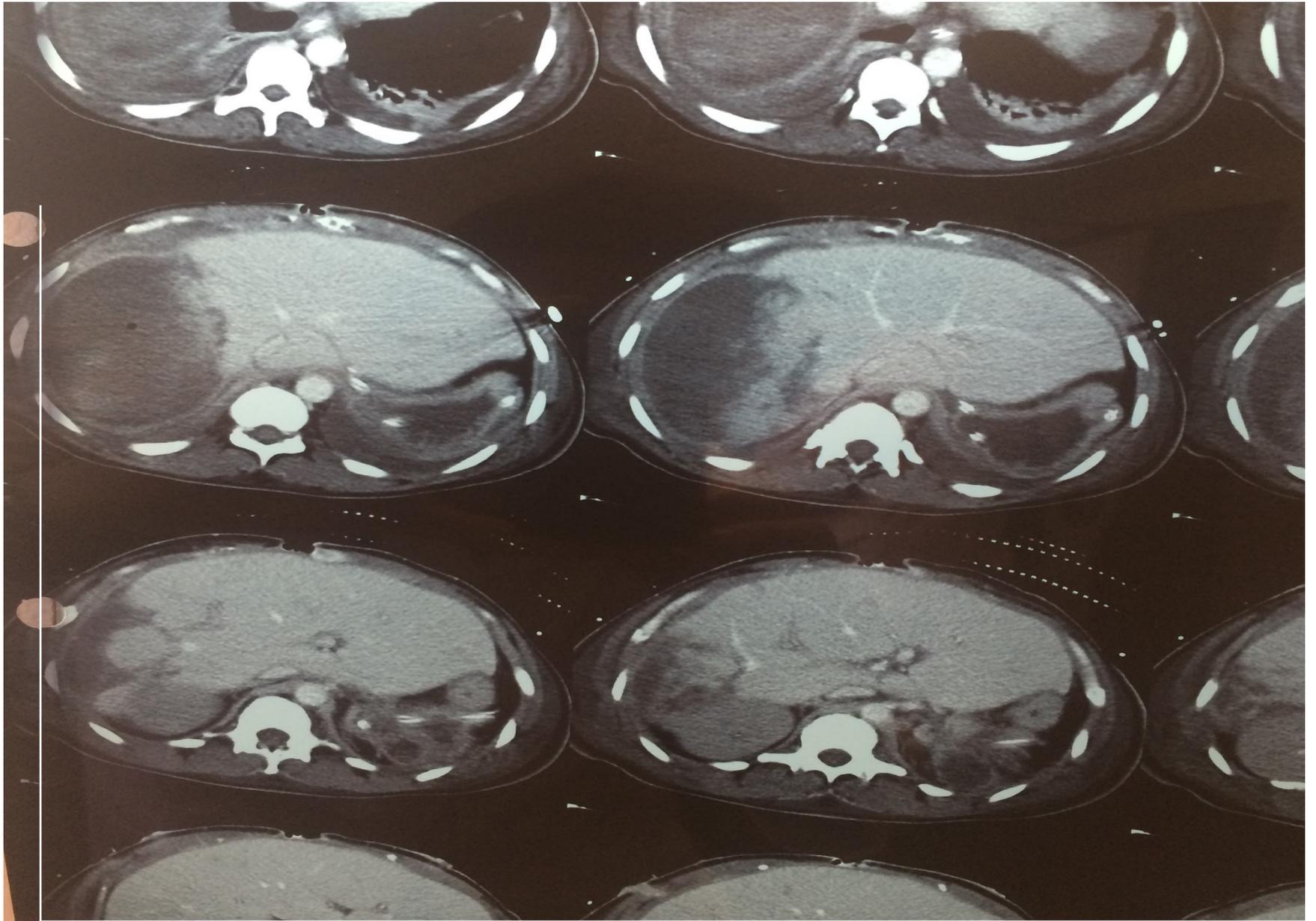
2) voluminosa colección sub capsular con gas en su interior

3) 2da colección retroperitoneal izquierdo.

4) Escasa cantidad de liquido intraperitoneal.

- 21/07 Punción guiada por Ecografia de colecciones:
- Se obtiene: de colección sub hepática: 500 ml pus.
de colección retroperitoneal 100 ml pus.





Historia Clínica

Conducta: Asociar un Carbapenemico en altas dosis a Colistin (que recibía como monoterapia).

Se logra 72 Hs sin fiebre pero nuevamente presenta registro febriles.
Se asocia Fosfomicina.

Planteo actual Nueva punción?.

Actualmente: critico crónico.

En ARM, sin vasopresores, fija la mirada, responde ordenes, cuadriparesia del paciente critico, HD cada 48 Hs.

Mal pronostico



Historia Clínica.

En suma:

- < 35 años, Incidente de transito.
- < Trauma cerrado toraco abdominal.
- < esplenectomía, nefrectomía, lesión severa intestinomesenterica.
- < Peritonitis secundaria a *E.coli* (por isquemia colónica).
- < Peritonitis terciaria confirmada a *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter Aerogenes* con cambio de perfil de susceptibilidad.
- < Candidiasis profunda.

Muy mal pronóstico vital inmediato.



Peritonitis terciaria

Enterobacterias Multiresistentes Manejo Antibiótico



Peritonitis Terciaria

- Definición: sumamente ambigua.

Conferencia Consenso Internacional 2005:

Inflamación peritoneal que persiste o recurre después de 48 Hs con signos clínicos de irritación peritoneal, tras un tratamiento aparentemente adecuado que sigue a una peritonitis secundaria y es producida por patógenos nosocomiales .

Se divide en:

- 1) Confirmada.
- 2) Posible.
- 3) Probada.

Calandra T, Cohen J. The international sepsis fórum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med. 2005;33:1538–48.



Peritonitis Terciaria

Confirmada: Aquella en la que se aíslan uno o mas patógenos nosocomiales en el liquido peritoneal o de la sangre en un contexto clínico apropiado tras 48 Hs de tratamiento de una peritonitis primaria o secundaria.

Probable: Enfermedad clínica compatible con peritonitis persistente, mas de 500 leucocitos/ml en el liquido peritoneal en ausencia de confirmación microbiológica.

Posible: Persisten los signos clínicos de inflamación sistémica, pero sin clara evidencia documentada de inflamación persistente del espacio peritoneal después de una peritonitis bacteriana secundaria.

Peritonitis terciaria, tan difícil de definir como de tratar, A.M.Lopez, Sergio Castaño, Francisco Javier Maynar, Jose Urturi, Hector Martin, Revista Española de Cirugia, 2012, 90 (1), 11-16.



Peritonitis Terciaria.

Etiopatogenia: Existe una alteración de los mecanismos de defensa locales peritoneales que impide controlar la infección, las relaparotomías pueden no evidenciar abscesos ni focos evidentes de infección, muy frecuentemente líquido sero hemático en ocasiones estéril.

- En general: microorganismos nosocomiales y multirresistentes:
Un 15% no desarrollan microorganismos.
- Predominan los bacilos gramnegativos, con mayor frecuencia *Enterobacter spp.* y patógenos nosocomiales multirresistentes: *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.
- También se aíslan *Enterobacterias productoras de BLEE*.
- Dentro de los grampositivos : *Enterococo faecium* (en ocasiones resistentes a vancomicina) *Staphylococcus spp.*
- Entre las *Candida* predominan las especies no albicans.

Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-abdominal infections. Surg Clin N Am. 2009;89:421–37.



Peritonitis Terciaria.

- Factores de riesgo:
 - Postergación de la intervención inicial mas de 24 Hs.
 - APACHE II > 15.
 - Comorbilidades (Insuficiencia cardiaca, cirrosis e insuficiencia renal crónica).
 - Albumina baja.
 - Malnutrición.
 - Incapacidad técnica para lograr desbridamiento.
 - Neoplasias.

Solomkin.J, Ren J, Ristagno, Infectologia Critica, Diagnostico y Tratamiento de la sepsis intraabdominales, 2014, 345-356.



Peritonitis Terciaria.

- Tratamiento: Muy dificultoso: Son pacientes sumamente invadidos, en ambiente de multiresistencia, inmunodeprimidos, con repercusión del estado general.
- Medico, Quirúrgico y Medidas de soporte sistémico.
- Quirúrgico: Objetivo: eliminar la causa de contaminación, reducir el inóculo y prevenir la persistencia o recurrencia de la sepsis.

Buijk SE, Bruining HA. Future directions in the management of tertiary peritonitis.
Intensive Care Med. 2002;28:1024–9



Enterobacteriaceae multiresistentes

La diseminación de *Enterobacteriaceae* multiresistentes en relación con la producción de β lactamasas de espectro expandido (BLEE) y de Carbapenemasas (CPM) es un problema mundial, con diagnóstico y tratamientos dificultosos y controvertidos.

Infecciones causadas por *Enterobacteriaceae* multiresistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) y Panresistente (PDR) se asocian con un aumento de la mortalidad al compararse con su contraparte sensible.

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiolo. J. Rodríguez-Baño et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;**33(5)**:337.1



Consensus statement

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

Jesús Rodríguez-Baño^{a,b,*}, José Miguel Cisneros^{a,c}, Nazaret Cobos-Trigueros^d, Gema Fresco^e, Carolina Navarro-San Francisco^f, Carlota Gudíol^g, Juan Pablo Horcajada^h, Lorena López-Cerero^a, José Antonio Martínez^d, José Molina^a, Milagro Montero^h, José R. Paño-Pardo^f, Alvaro Pascual^{a,i}, Carmen Peña^g, Vicente Pintado^e, Pilar Retamar^a, María Tomás^j, Marcio Borges-Sa^k, José Garnacho-Montero^{c,l}, Germán Bou^j, for the Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC)

^a Unidad Clínica Intercentros de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío, Seville, Spain

^b Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Seville, Spain

^c Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain

^d Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

Document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 07/06/2015. This copy is for personal use. Any transmission

J. Rodríguez-Baño et al. / *Enferm Infecc Micro*

Table 1
Strength of recommendations and quality of evidence, modified from IDSA.

Category/grade	Definition
<i>Strength of recommendation</i>	
A	Strong recommendation for or against use
B	Moderate recommendation for or against use
C	Weak evidence to support a recommendation
<i>Quality of evidence</i>	
I	Evidence from >1 properly randomised, controlled trial
II	Evidence from >1 well-designed clinical trial without randomisation; from cohort of case-controlled analytic studies (preferably from >1 centre); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinion of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports from expert committees

Source: Modified from Ref. 14.

Tratamiento *Enterobacteriaceae* MDR

¿ Cuando debería iniciarse el tratamiento empírico por *Enterobacterias* MDR?

Terapia Empírica BLEE:

Frente a una sepsis potencialmente causada por *Enterobacterias*, se debe evaluar el riesgo de BLEE teniendo en cuenta la configuración Epidemiología (tasa de microorganismos productores de BLEE del Hospital), y los Factores de riesgo individuales. (BII).

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiolo. J. Rodríguez-Baño et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;**33(5)**:337.1



Sospecha de *Enterobacterias* BLEE.

Factores de riesgo individuales Comunidad.

- Fluroquinolonas o Cefalosporinas.
- Hospitalización reciente.
- Centros de atención a largo plazo.
- Mayores de 70 años.
- Índice comorbil de Charlson > 3.
- Viajes a zonas endémicas como India y Oeste de Asia.
- Sonda vesical.
- ITU a repetición.

Factores de riesgo individuales Nosocomial.

- Estadía prolongada en ambiente nosocomial.
- Procedimientos invasivos.
- Cefalosporinas y Fluroquinolonas.
- Colonización anterior por *Enterobacterias* BLEE.

Tumbarello M, Trearichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring ESBL-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3485–90.

Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:385–92.



2 estudios predictivos para presencia de BLEE:

337.e6

J. Rodríguez-Baño et al. / *Enferm Infecc Mic*

Table 4

Predictive scores for infection due to ESBL-producers at hospital admission according to published studies.

	Score in Ref. 70	Score in Ref. 71
Recent use of β -lactams or fluoroquinolones	2	3
Recent hospitalisation (3 months)	3	2
Transfer from another healthcare facility	3	4
Charlson index >3	2	-
Recent history of urinary catheter	2	5
Age \geq 70 years	2	-
Immunosuppression	-	2

- > 3 : alta Sensibilidad y VPN, pero pobre especificidad.

UTIL EN PACIENTES GRAVES.

- ≥ 8 especificidad $\geq 95\%$ y elevado valor predictivo positivo, menor sensibilidad.

ÚTIL EN PACIENTES ESTABLES

Recomendación para cobertura empírica de *Enterobacterias* productora de BLEE.

- 1) Deben recibir cobertura para BLEE (comunidad):
 - Pacientes de la comunidad, grave + 1 FR. (CIII).
 - Paciente de la comunidad, estable, + 2 FR. (CIII).

- 2) Deben recibir cobertura para BLEE pacientes internados, con factores de riesgo y noción epidemiológica (BIII).
 - España: Según la tasa de infecciones por BLEE se recomienda frente a la sospecha infecciones por *Enterobacterias* + sepsis grave o shock séptico (CIII).

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*.
Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiol. J. Rodríguez-Baño et al. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2015;**33(5)**:337.e1337.e21



Manejo infecciones *Enterobacterias* BLEE

¿ Son los carbapenems los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones invasivas causadas por *Enterobacterias* BLEE?.

Metaanálisis: 21 estudios observacionales hasta enero 2012 concluyeron que los carbapenémicos se asocian con una menor mortalidad en comparación con cefalosporinas (empírico y definitivo), menos mortalidad que Fluoroquinolonas, diferencias no significativa frente a β lactámicos con IBL.

< Cefepime se asocia con mayor mortalidad.

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiolo. J. Rodríguez-Baño et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;**33(5)**:337.e1337.e21



Manejo infecciones *Enterobacterias* productoras BLEE

¿ que carbapenémico debemos utilizar ?

- De elección Meropenem o Imipenem (BII).
- Ertapenem: Atractivo al ser inactivo frente a *Pseudomonas Aeruginosa* Buena opción si se dispone, estable o CIM $\leq 0,25$ ug/ml (CII).
- No hay estudios como para recomendar Doripenem.
- En caso de ITU se puede realiza un β lactamico con I β L + Aminoglucósido.
- No hay datos suficientes para recomendar el uso de cefalosporinas, fluoroquinolonas, fosfomicina y aminoglucosidos, colisitina y Trimetropim Sulfametoxasol.

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug Resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiolo. J. Rodríguez-Baño et al. Enferm Infec Microbiol Clin. 2015;33(5):337.e1337.e21



Manejo infecciones por *Enterobacterias* productoras de Carbapenemasas.

- Carbapenemasas mecanismo mas frecuente de resistencia.
- Otros: Disminución de la permeabilidad.
Bomba de Eflujo.
Alteración de PBP.

Carbapenemasas confieren: Resistencia de bajo Nivel a Carbapenemicos.
Resistencia de alto Nivel a Carbapenemicos.
Resistencia total a Carbapenemicos.
Resistencia a TMT SMX.
Resistencia a Quinolonas.

IMPORTANCIA: Alto % de fracaso terapéutico y con mortalidad que va desde 18% a 72%.



¿Monoterapia o Terapia Combinada?

Table 6

Clinical response and/or survival rate among patients with invasive infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* treated with different antibiotic regimens from different cohorts. Data are expressed as percentage (no. of patients who survived/no. of patients treated).

	Reference			
	Tumbarello et al. ¹³³	Qureshi et al. ¹³⁴	Zarkotou et al. ¹³⁵	Daikos et al. ¹³⁹
Monotherapy	54 (25/46)	58 (11/19)	53 (8/15)	55 (40/72)
Carbapenem	NR	50 (2/4)	0 (0/1)	42 (5/12)
Tigecycline	47 (9/19)	20 (1/5)	60 (3/5)	59 (16/27)
Colistin	50 (11/22)	43 (3/7)	43 (3/7)	45 (10/22)
Aminoglycoside	20 (1/5)	100 (1/1)	100 (2/2)	78 (7/9)
Combination therapy	34 (27/79)	13 (2/15)	100 (20/20)	73 (75/103)
Carbapenem + colistin	NR	80 (4/5)	100 (2/2)	57 (4/7)
Carbapenem + tigecycline	NR	100 (3/3)	100 (1/1)	50 (2/4)
Carbapenem + aminoglycoside	NR	NR	0 (0/1)	89 (8/9)
Colistin + tigecycline	69 (16/23)	100 (1/1)	100 (9/9)	76 (16/21)
Colistin + aminoglycoside	NR	NR	100 (2/2)	71 (12/17)
Tigecycline + aminoglycoside	50 (6/12)	100 (2/2)	100 (3/3)	55 (11/20)
Carbapenem + tigecycline + colistin or aminoglycoside	13 (3/24)	NR	NR	100 (11/11)

NR, not reported.



¿Monoterapia o Terapia Combinada?

Table 7

Studies investigating the impact of combination therapy in patients with invasive infection due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; only studies using multivariate analysis are included.

Study	Tumbarello et al. ¹³³	Qureshi et al. ¹³⁴	Zarkotou et al. ¹³⁵	Daikos et al. ¹³⁹
Design	Retrospective cohort (3 Italian hospitals)	Retrospective cohort (2 US hospitals)	Prospective cohort (1 Greek hospital)	Retrospective cohort (2 Greek hospitals)
Number of patients	125	41	58	205
Type of infection	Bacteraemia	Bacteraemia	Bacteraemia	Bacteraemia
Microorganism	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Carbapenemases	KPC-2, KPC-3	KPC-2, KPC-3	KPC-2	KPC-2 (79%), VIM-1
Definition for combination therapy	At least 2 active drugs	At least 2 drugs active against Gram negatives	Not specified	At least 2 active drugs
Main outcome variable	30-day mortality	28-day mortality	Related mortality during admission	Mortality during admission
Polymicrobial BSI	Not specified	Not specified	Excluded	Included ^a
Multivariate analysis	Logistic regression	Logistic regression	Logistic regression	Cox regression
Adjusted association of combination therapy with mortality (95% CI)	OR = 0.11 (0.02–0.69) ^b	OR = 0.07 (0.009–0.71)	No significant association (data not provided)	HR = 0.48 (0.28–0.81) ^c
Other variables associated with mortality	Inadequate initial therapy APACHE III Septic shock	Not specified	Inappropriate treatment APACHE II Age	Fatal underlying disease Septic shock

^a Included in multivariate analysis.

^b Refers to combination therapy with meropenem, colistin and tigecycline.

^c The article provides HR for monotherapy; the inverse was calculated for combination therapy.

¿Monoterapia o Terapia Combinada?

- Se recomienda tratamiento combinado para infecciones graves por *Enterobacterias* productoras de KPC (CII) u otra carbapenemasa (CIII).
- Carbapenems frente a una *Enterobacterias* productora de CP no es recomendable en monoterapia, a menos se traten de una infección leve, y que la CIM sea menor a los puntos de cortes recomendados.
- No hay estudios que avalen terapia combinada con infecciones leve moderadas. En estos casos se pueden usar fármacos activos en monoterapia. Particularmente ITU no severa.

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug Resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiolo. J. Rodríguez-Baño et al *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;**33(5)**:337.e1337.e21



¿Cuándo y como usar carbapenémicos para infecciones por *Enterobacterias* productoras de carbapenemasas?

Tratamiento combinado: Incluir una o dos drogas plenamente activas Tigeciclina, Plimixina E, Aminoglucósido, Fosfomicina (para triterapia). (BII) + Carbapenem si la CIM \leq a 8 ug/ml (principalmente KPC).

Se sugiere el mismo enfoque para otras carbapenemasas hasta que haya mas datos disponibles. (CIII).

No hay datos suficientes para recomendar un carbapenem en régimen de combinación si la CIM $>$ 8 ug/ml, se consideran inefectivos principalmente si la CIM es $>$ 16 ug/ml.

Se recomienda 2 totalmente activos dependiendo de la sensibilidad y el sitio de acción. (CIII).

¿Cuándo y como usar carbapenemicos para infecciones por *Enterobacterias* productoras de carbapenemasas?

Tratamiento combinado:

Carbapenemico si la CIM \leq a 8 ug/ml (principalmente KPC).

Mas un Activo: Tigeciclina, Colistin, Amino Glucósido,
Fosfomicina (para triterapia). (BII).

Se sugiere el mismo enfoque para otras carbapenemasas hasta que haya mas datos disponibles. (CIII).

No hay datos suficientes para recomendar un carbapenem en régimen de combinación si la CIM $>$ 8 ug/ml, se consideran inefectivos principalmente si la CIM es $>$ 16 ug/ml.

Se recomienda 2 totalmente activos dependiendo de la sensibilidad y el sitio de acción. (CIII).

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug Resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiolo. J. Rodríguez-Baño et al *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;**33**(5):337.e1337.e21



¿Cuándo y como usar carbapenemicos para infecciones por *Entrobacterias* productoras de carbapenemasas?

Dosis : Meropenem 2 gr iv cada 8 Hs en infusión prolongada y ajustada a clearance de creatinina.

Table 5
Dose regimens recommended for the most frequently used drugs in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Enterobacteriaceae*.

Antimicrobial	Standard dose	Recommended dose in case of severe infection and borderline susceptibility ^a	Strength and quality of recommendation
Meropenem	1–2 g/8 h	2 g/8 h (EI)	BII
Imipenem	0.5 g/6 h–1 g/8 h	1 g/8 h	CIII
Doripenem	0.5 g/8 h	1 g/8 h ^b	CIII
Ertapenem	1 g/24 h	1 g/12 h ^b	CIII
Ceftazidime	1 g/8 h	2 g/8 h (EI)	CIII
Amoxicillin–clavulanic acid	1/0.2 g/8 h	1.2 g/6 h or 2.2 g/8 h	BIII
Piperacillin/tazobactam	4/0.5 g/8 h	4/0.05 g/8 h or 4/0.5 g/6 h in critically ill patients (EI)	BIII
Colistin	1–2 MU/8 h	LD: 6–9 MU MD: 4.5 MU/12 h	BIII
Amikacin ^c	15 mg/kg/day	20 mg/kg/day	CIII
Tigecycline	LD: 100 mg. MD: 50 mg/12 h	LD: 150–200 mg MD: 75–100 mg/12 h	BIII
Fosfomicin disodium	4–6 g/6 h or 8 g/8 h	Not defined	CIII

EI, extended infusion; LD, loading dose; MD, maintenance dose.

^a Patients with normal renal function. Toxicity should be closely monitored in all cases.

^b Scarce clinical experience with this dose.

^c Monitoring peak and through levels is recommended.



Colistin en *Enterobacterias* CPE:

- Colistin: Debe reservarse para tratamiento de *Enterobacterias* que muestran resistencia a todo.
- Debe formar parte del tratamiento empírico de pacientes con infecciones graves si se sospecha la participación de CPE. (CIII)
- Pacientes graves deben recibir dosis carga (9 millón de Unidad)
- (1 millón de unidad - 80 mg) y mantenimiento 4,5 MU c/ 12 Hs. (CIII).





**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas | 2015**

