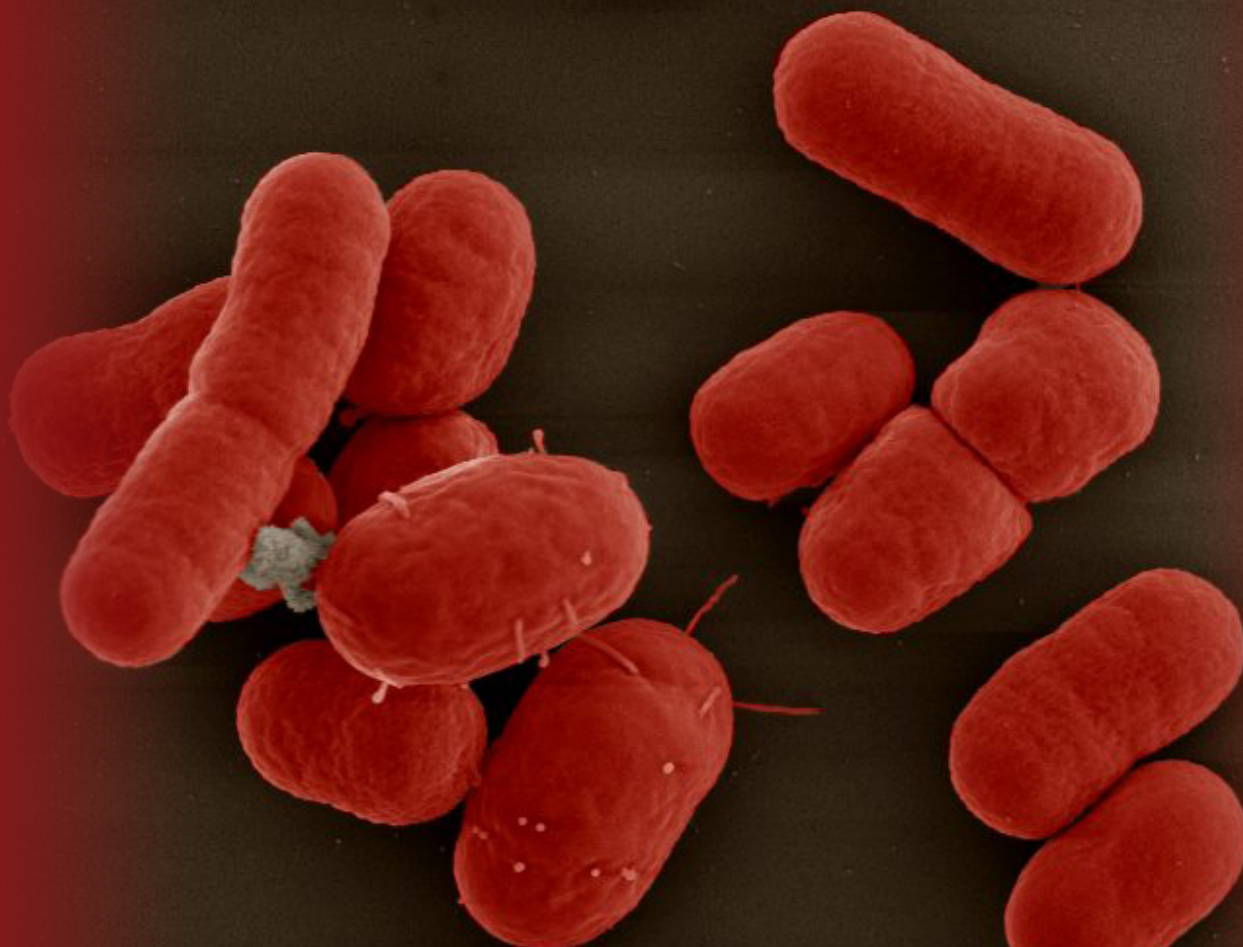


# Tratamiento de *Acinetobacter spp* extremadamente resistente (XDR) y panresistente (PR)



*Dr. Henry Albornoz, Dra. Daniela Paciel, Dr. PhD. Julio Medina*

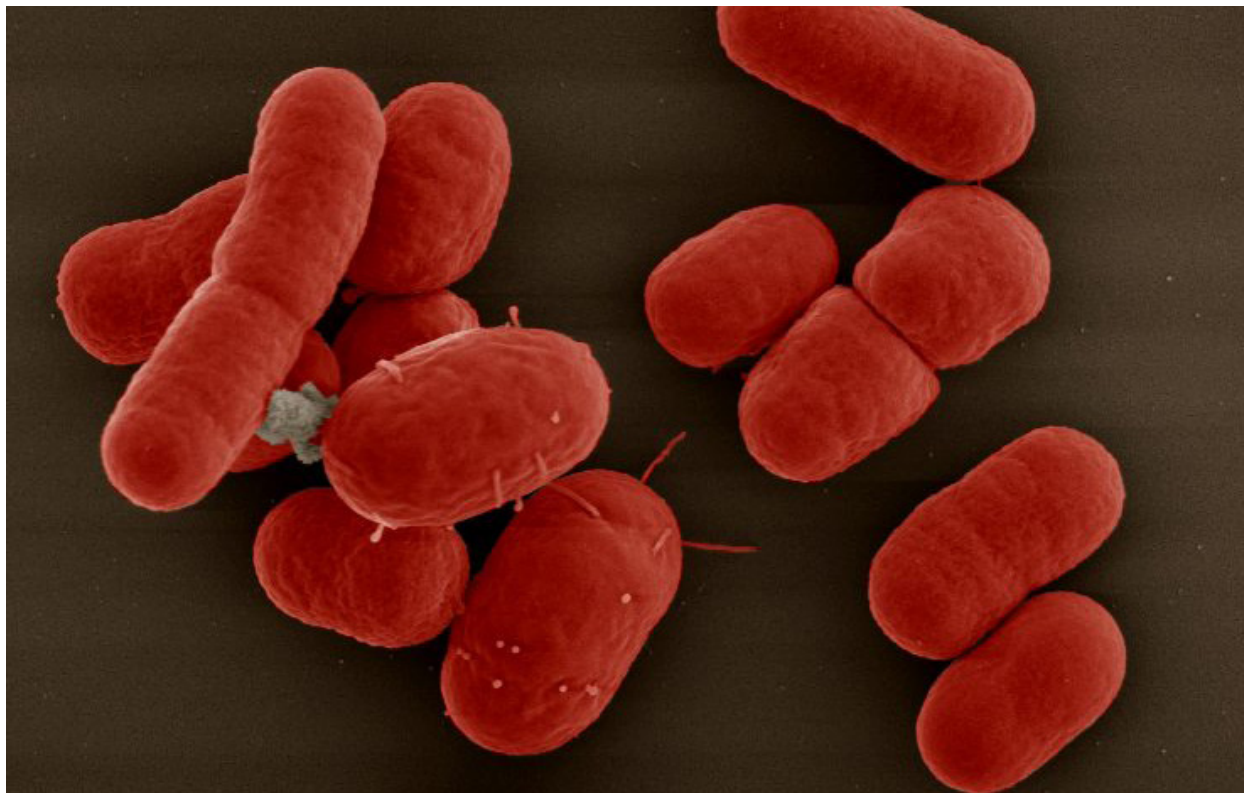
Enero 2018



**Cátedra de  
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina



## Tratamiento de *Acinetobacter spp* extremadamente resistente (XDR) y panresistente (PR)

Dr. Henry Albornoz<sup>1</sup>, Dra. Daniela Paciel<sup>1</sup>, Dr. PhD. Julio Medina<sup>2</sup>

1. Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)

2. Prof. Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)

Este tipo de microorganismos con perfil de resistencia extrema (XDR) o panresistencia (PR) es habitualmente resistente a colistín y carbapenémicos, por lo que las opciones de tratamiento son muy limitadas.

### Como estrategia general se recomienda:

- > utilizar asociaciones de antimicrobianos
- > administrarlos optimizando la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)
- > dar preferencia a los antimicrobianos que mantengan algún grado de actividad in vitro

- > optimizar las otras medidas terapéuticas, ej. el tratamiento quirúrgico de desbridamiento, excéresis o remoción de tejidos infectados o dispositivos
- > no tratar las colonizaciones, ya que una mayor presión de selección innecesaria solo favorecerá la emergencia de perfiles de mayor resistencia

Para la consideración de actividad de los antimicrobianos se debe considerar la CIM a los distintos antimicrobianos, aún cuando el estudio de susceptibilidad informe la presencia de susceptibilidad disminuida o resistencia.

### Los siguientes antimicrobianos se consideran activos:

1. Sulbactam si la CIM es menor o igual a 32 mg/L
2. Meropenem o Imipenem si la CIM es menor o igual a 16 mg/L (algunos autores aceptan hasta 32 mg/L)
3. Fosfomicina si la CIM es menor a 256 mg/L
4. Tigeciclina si la CIM es menor o igual a 4 mg/L

En general en las cepas identificadas en nuestro país y en los reportes internacionales, la tigeciclina es el antimicrobiano que mantiene mayor actividad *in vitro* y la sensibilidad a la misma es clave para definir el tratamiento, distinguiéndose dos situaciones: a) sensibilidad a la Tigeciclina o b) resistencia a la Tigeciclina.

### Sensibilidad conservada a Tigeciclina

(CIM en el rango de sensibilidad  $\leq 2$  mg/L o en el rango de sensibilidad intermedia CIM=4 mg/L)

No tratar con monoterapia con Tigeciclina en ninguna situación.

El tratamiento debe incluir **Tigeciclina asociada a uno o dos antimicrobianos**, las opciones son:

#### 1- Si se dispone de otro antimicrobiano activo *in vitro*, asociarlo a la tigeciclina, siendo las opciones:

1. Aminoglucósidos (elegir gentamicina o amikacina si alguna de ellos es activa en las pruebas *in vitro*)
  - Amikacina
  - Gentamicina
2. Sulbactam
3. Rifampicina
4. Fosfomicina
5. Carbapenémicos

En algunos casos valorar asociar dos antimicrobianos, ej. bacteriemia, infección en sitios difíciles de tratar, presentación grave, pacientes en unidades de cuidado intensivo, inmunosuprimidos, CIM a tigeciclina = 4 mg/L.

#### 2- Si no hay sensibilidad a otro antimicrobiano, se recomienda agregar dos antimicrobianos a la tigeciclina, dando prioridad a las asociaciones que incluyan sulbactam y/o carbapenémicos, considerando las opciones:

1. Sulbactam + Carbapenémico
2. Sulbactam + Fosfomicina
3. Sulbactam + Rifampicina
4. Sulbactam + Amikacina/Gentamicina
5. Carbapenémico + Amikacina/Gentamicina
6. Fosfomicina + Amikacina

### Resistencia a Tigeciclina (CIM $\geq 8$ mg/L)

No utilizar tigeciclina.

**Usar asociaciones de tres antimicrobianos**, si mantiene sensibilidad a algún ATM, ese debe integrar el tratamiento; si no hay sensibilidad a ningún ATM, los Carbapenémicos y/o el Sulbactam deberían integrar la asociación de ATM.

### Asociaciones posibles

1. Carbapenémicos (Imipenem o Meropenem) + Sulbactam + Rifampicina
2. Carbapenémicos + Sulbactam + Fosfomicina
3. Carbapenémicos + Sulbactam + Aminoglucósidos
4. Carbapenémicos + Aminoglucósido Rifampicina

### Consideraciones según el sitio de infección

El sitio de la infección se debe considerar en la elección de los antimicrobianos a usar en la asociación y también en la consideración de las otras medidas terapéuticas.

#### • Bacteriemia

En los casos asociados a catéteres o dispositivos intravasculares, dar prioridad a la remoción de los mismos

Dar preferencia en el plan a carbapenémicos, aminoglucósidos, fosfomicina o rifampicina

• **Neumonía**

Dar preferencia en el plan a tigeciclina, sulbactam, carbapenémicos o fosfomicina

• **Infección Tracto Urinario**

Dar preferencia en el plan a aminoglucósidos, fosfomicina o carbapenémicos

• **Infección del Sistema Nervioso Central**

Dar preferencia en el plan a carbapenémicos, fosfomicina, rifampicina o considerar uso intraventricular o intratecal (ej. Aminoglucósidos)

• **Infección Abdominal** (dar prioridad al tratamiento quirúrgico)

Dar preferencia en el plan a tigeciclina, sulbactam, carbapenémicos o aminoglucósidos

• **Infección Piel y Partes Blandas** (dar prioridad al tratamiento quirúrgico)

Dar preferencia en el plan a tigeciclina, carbapenémicos, aminoglucósidos o fosfomicina

• **Infección Osteo/articular** (dar prioridad al tratamiento quirúrgico)

Dar preferencia en el plan a fosfomicina, aminoglucósidos, carbapenémicos

**Dosis y administración optimizada de los antimicrobianos a utilizar**

Dado el estrecho margen terapéutico y la necesidad de optimizar la utilización considerando las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, se recomienda utilizar las siguientes dosis y formas de administración.

1. **Tigeciclina** (disponible en ampollas de 100 mg): dosis de carga de 200 mg (300 mg en el caso de sensibilidad intermedia o pacientes con gran espacio de distribución, ej. Quemados extensos, críticos sépticos con aumento del LEC, etc.) seguida de dosis de 100 mg cada 12 horas

2. **Aminoglucósidos**

1. Amikacina, dosis de 20 mg/Kg en una dosis diaria, infusión de una hora
2. Gentamicina, dosis de 7 a 10 mg/Kg en una dosis diaria, infusión de 2-3 horas.

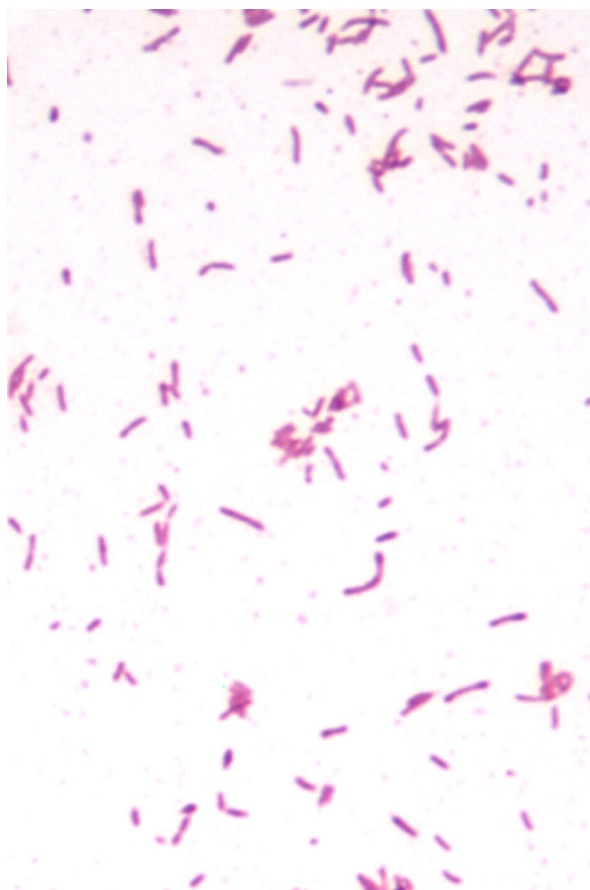
3. **Sulbactam** (disponible en Uruguay como sulbactam –ampicilina en relación 1/3, 0,5 gr sulbactam-1 gr ampicilina o 1 gr sulbactam – 2 grs ampicilina). Dosis diaria total de 8-9 grs de sulbactam, ello requiere 6-9 grs de sulbactam-ampicilina cada 6 u 8 horas, en infusiones de 4 horas.

4. **Rifampicina:** 1200 mg/día, dos dosis diarias de 600 mg, preferiblemente i/v aunque la disponibilidad habitual es para administrar por vía enteral.

5. **Fosfomicina** (disponible en ampollas de 2 o 4 grs): dosis de 16 a 24 grs por día, administrada de una de las siguientes formas:

- > Dosis carga de 4 grs, seguida de infusión de 16 grs en 24 horas, o
- > Dosis de 8 grs en infusión de 6 hs, administradas cada 8 hs

Requiere ajuste con la funcionalidad renal



## Bibliografía

- Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Int Care Med* 2015;41:2057-75.
- Wenzler E, Goff D, Humphries R, Goldstein E. Anticipating the unpredictable: a review of antimicrobial stewardship and *Acinetobacter* infections. *Infect Dis Ther* 2017;6:149-72.
- Tucker H, Wible M, Gandhi A, Quintana A. Efficacy of intravenous tigecycline in patients with *Acinetobacter* complex infections: results from 14 phase III and phase IV clinical trials. *Infect Drug Resistant* 2017;10:401-17.
- Grabein B, Graninger W, Rodriguez-Baño J, Dinh A, Liesenfeld D. Intravenous fosfomicin- back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:363-72.
- Leite GC, Salaroli Oliveira M, Vieira Perdigão-Neto L, Dias Rocha C, Guimarães T, Rizek C, ET al. Antimicrobial combination against Pan-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates with different resistance mechanisms. *PLoS ONE* 2016;11:e0151270.
- Perdigão-Neto L, Oliveira M, Rizek C, Carrillho C, Costa S, Levin A. Susceptibility of multiresistant Gram-negative bacteria to fosfomicin and performance of different susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1763-67.
- Viehman J, Nguyen NH, Doi Y. Treatment options of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs* 2014;74:1315-33.
- De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose of tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Critical Care* 2014 18:R90.
- Xie J, Roberts J, Alobaid A, Roger C, Wang Y, Yang Q, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61: e00345-17.
- De Pascale G, Antonelli M. Appropriate Tigecycline Use for Extensively Drug-Resistant Infections: The Standard Dose May Not Be Enough! *Crit Care Med* 2015;43:p e553- e234



## Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

**Dirección:** Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",  
Piso 16. Av. Italia, S/N.

Montevideo, 11600. Uruguay.

**Mail:** [clinfec@fmed.edu.uy](mailto:clinfec@fmed.edu.uy)

**Tel/Fax:** (+598 2) 4876981

**Sitio web:** [www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)