

Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* MDR y XDR:

Del uso racional de antibióticosa la múltiple asociación y larga duración.

¿Cuál es la mejor estrategia?

Residente Mateo Rodríguez
Asistente Dra. Noelia Ferreira
Prof. Adj. Dr. Henry Albornoz



CASO 1

- SF , 62 años
 - DM II mal control metabólico.
 - HTA - AOC de MMII

AEA: Ingreso dic/17 por lesión ulcerada talón izquierdo, de aprox. 2 meses de evolución.

-Desbridamiento parcial, muestra superficial con FPM.

-**PC:** Leu 19900, VES 100, PCR 163

-RNM de pie 08/01: Úlcera en cara medial con celulitis regional y **compromiso óseo** - escafoides y calcáneo.

01/18: limpieza **quirúrgica** con toma muestra profunda:

➤ ***Pseudomonas aeruginosa***

-S: ceftazidime, gentamicina, PTZ

-I: ciprofloxacina

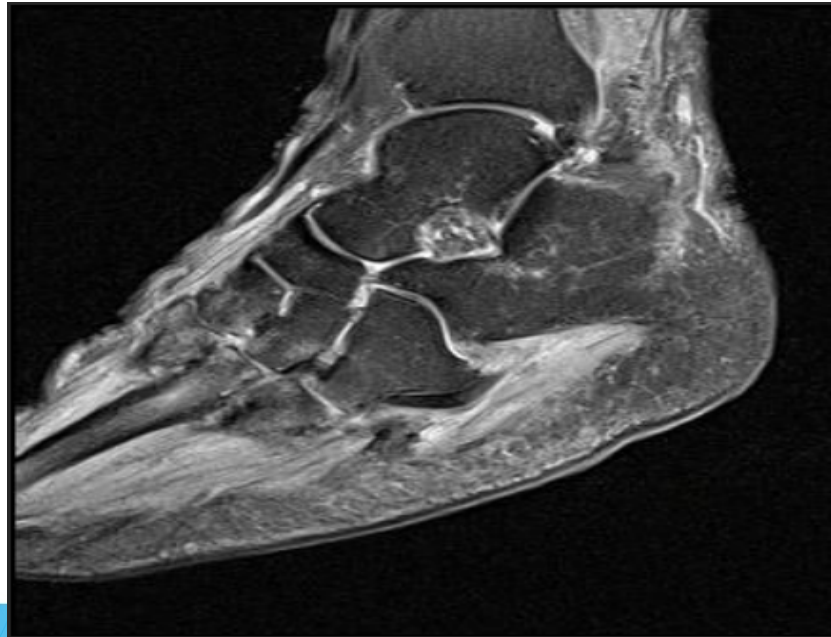
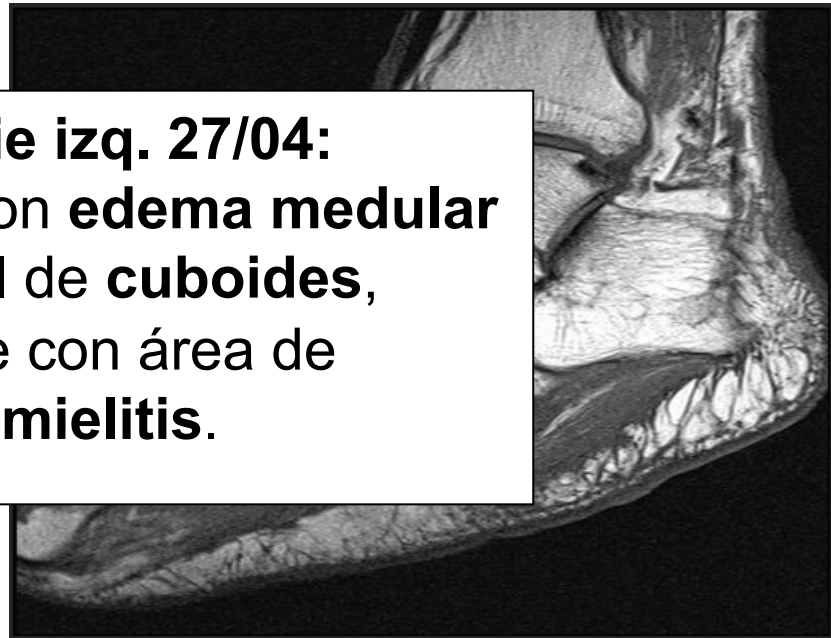
Completa **9 semanas** tto ATB y recibe **alta** el 13/03.



- Reingresa 16/03 para resolución de úlcera en pie izquierdo (LQ y VAC).
- **LQ 17/03:** se reseca tejido desvitalizado se toma muestra de tejido profundo.
- **Cultivo bacteriológico**
Pseudomonas aeruginosa
-S: amikacina, gentamicina, colistin -I: meropenem (CIM 4)
-R: ceftazidime, ciprofloxacina, imipenem



- **RNM pie izq. 27/04:**
-Alt. de señal con **edema medular óseo** a nivel de **cuboides**, compatible con **área de osteomielitis**.

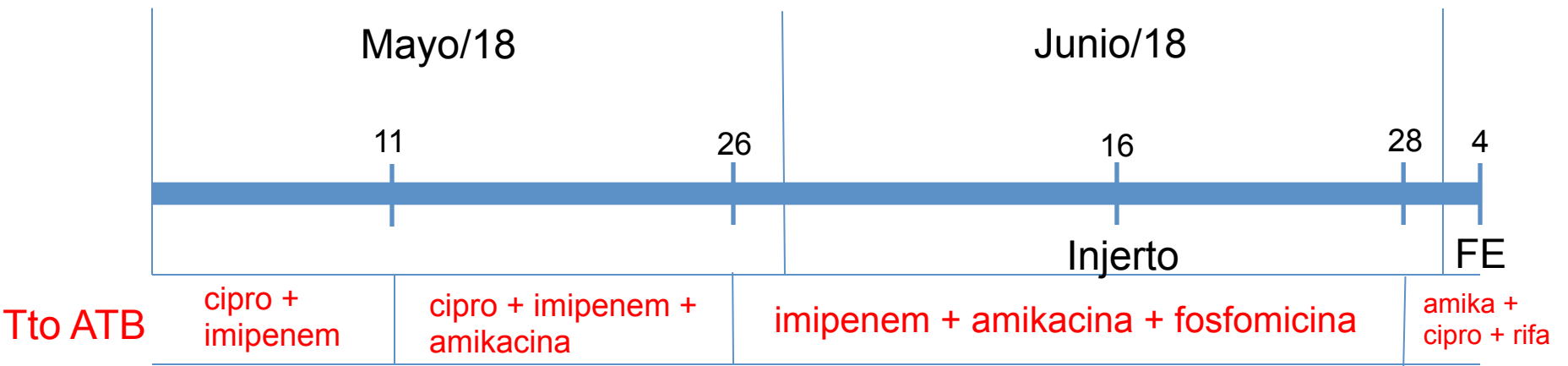
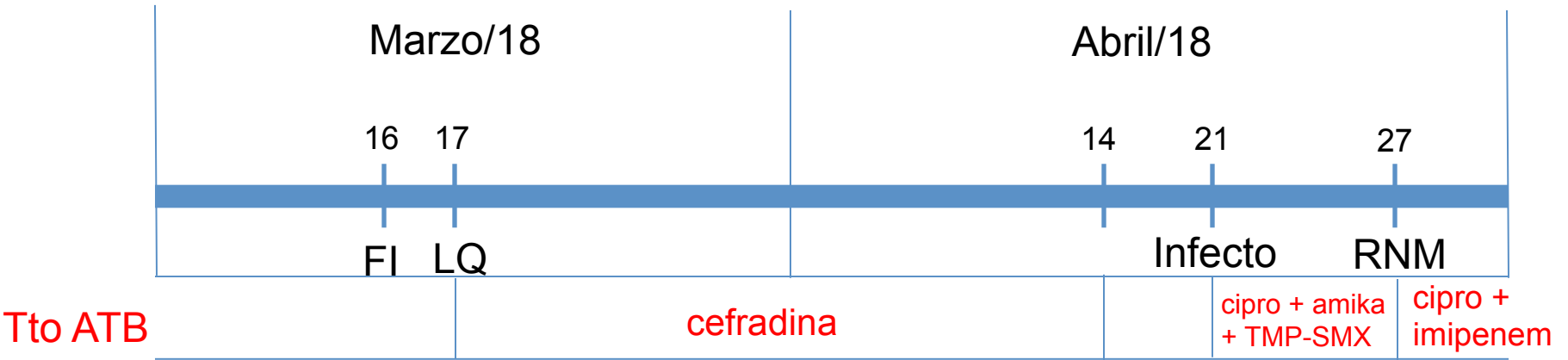


- **EN SUMA:**
 - SF, 62 años
 - DM con mal control metabólico
 - Úlcera en talón izq. De larga data.
 - RNM con elementos de osteomielitis
- Múltiples cultivos con desarrollo de ***Pseudomonas aeruginosa***

- **PLANTEO DIAGNÓSTICO:**

Osteomielitis crónica de pie izquierdo con mala respuesta al tratamiento, por persistencia de ***Pseudomonas aeruginosa*** que agrega resistencia por selección.





| Fecha | 23/4 | 27/4 | 2/5 | 12/5 | 18/5 | 25/5 | 6/6 | 12/6 | 25/6 | 28/6 | 2/7 |
|-------|------|------|-----|------|------|------|-----|------|------|------|-----|
| PCR | 11,8 | 7 | 12 | 12 | 22 | 15 | 14 | 13 | 16,6 | 9 | 6,9 |



CASO 2

SF, 46 años

- **AP:**

- LLC dx 2012, inicia QT no completa.

- Tuberculosis pulmonar dx dic/15 tto completo.

- Múltiples ingresos por IRB.**

- Lobectomía superior izquierda nov/17**

- **AEA:** OMA dic/17, tto ATB con amoxicilina + TMP-SMX. Control con ORL, muestra de otorrea:

- Abundantes colonias

- Pseudomonas aeruginosa***

- S: ceftazidime, gentamicina, meropenem

- I: ciprofloxacina -R: imipenem

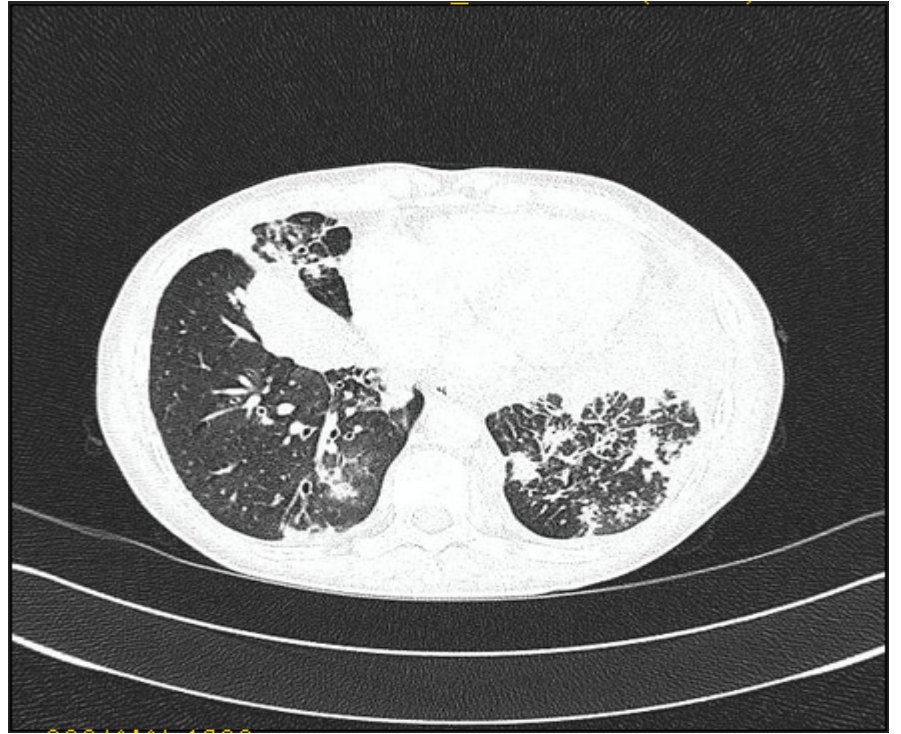


- TAC oídos: **otitis media colestomatosa** derecha.
- 23/01 drenaje con mastoidectomía, FPM sin predominio.
- Planes ATB:
 - 10/01-16/01: ceftazidime 2 g cada 8 horas.
 - 16/01-26/01: piperacilina-tazobactam 4,5 g cada 6 horas.
 - 26/01-06/02: meropenem 1 g cada 8 horas.
- 08/02 AP pieza lobectomía: proceso linfoproliferativo **LLC/LLCP en progresión a linfoma de alto grado.**
- 14/02 PET: dos masas hipermetabólicas en pulmón izquierdo, posible **proceso abscedado.**



- **EA:** Reingresa 26/02 por cuadro de expectoración hemoptoica + disnea de reposo + dolor tipo puntada + fiebre.
- Cultivo expectoración:
 - desarrolla ***Pseudomonas aeruginosa***
-sensible: ceftazidime, PTZ, genta, meropenem
- **PC** 26/02: Gb 50440, Lin 47670, Neu 2690
28/02: VES >120, PCR 267
- **TAC tx** 08/03: Extensa consolidación del LII con broncograma y burbujas aéreas, asociando áreas de necrosis. Aumento consolidaciones en LM y LID.





- 12/03 cultivo expectoración:
 - desarrolla ***Pseudomonas aeruginosa***
 - S: ciprofloxacina, gentamicina
 - R: ceftazidime, PTZ, amika, carbapenemes
- 30/03 nuevo cultivo expectoración:
 - desarrolla ***Pseudomonas aeruginosa***
 - S: gentamicina, colistin -I: cipro
 - R: ceftazidime, PTZ, amika, carbapenemes
- TAC tx 04/04: Sin cambios significativos respecto a estudio previo.



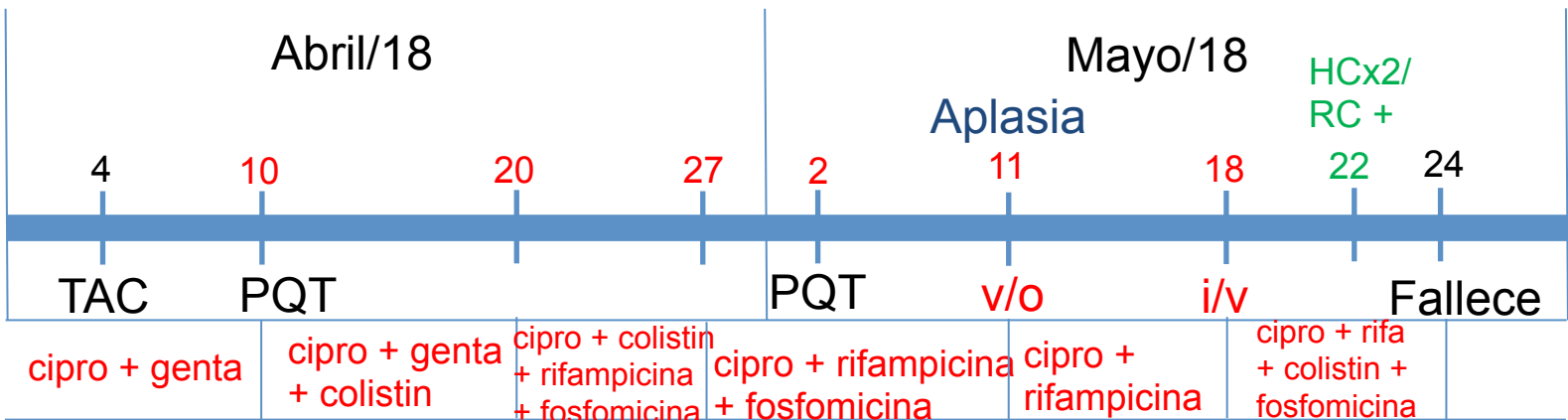
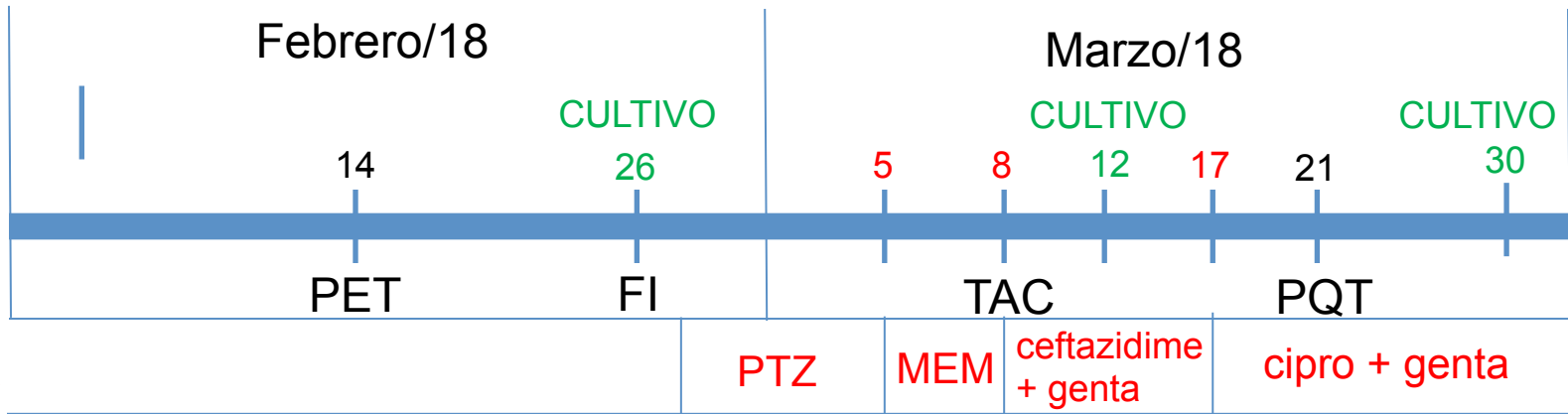
- **EN SUMA:**

- SF, 46 años
- Lobectomía superior izquierda
- LLC en progresión a linfoma de alto grado
- Sd canalicular exudativo + fiebre
- Imagen con consolidaciones y áreas de necrosis
- Múltiples cultivos con desarrollo de ***Pseudomonas aeruginosa***.

- **PLANTEO DIAGNÓSTICO:**

IRB a forma de **Supuración pulmonar**, en paciente **inmunodeprimida**, por *Pseudomonas aeruginosa* que agrega resistencia por selección.





| Fecha | 28/02 | 05/03 | 08/03 | 12/03 | 03/04 | 11/04 | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| PCR | 267 | 204 | 206 | 124 | 73 | 63 | |



Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* MDR y XDR:

Del uso racional de antibióticosa la múltiple asociación y larga duración.

¿Cuál es la mejor estrategia?



Pseudomonas spp.

- Infecciones comunitarias
- Otitis externa/ maligna.
- Otitis media crónica.
- Queratitis- lentes contacto
- Ectima gangrenosum.
- Infecciones respiratorias: bronquiectasias, fibrosis quística.

- Infecciones nosocomiales
- IU, Quemaduras
- Bacteriemias 1 ria (neutropènicos)
- Inf. respiratorias- NAC/VAP.
- Inf. SNC- absceso cerebral, meningitis post NQ.
- Inf. vasculares
- Inf. abdominales
- Inf. Osteoarticulares



Factores predisponentes para infecciones por *Pseudomonas* spp.

Table 1 Common risk factors for *Pseudomonas* infection

| Risk factor | Examples |
|------------------------------|---|
| Chronic illness | Diabetes mellitus ⁵⁷ End-stage renal disease (hemodialysis) ⁵⁸⁻⁶⁰ |
| Chronic lung disease | Cystic fibrosis ³⁸ Bronchiectasis ^{39,40} Chronic obstructive lung disease ^{37,41,42} |
| Immunodeficiency | Human immunodeficiency virus ⁴³⁻⁴⁵ Chemotherapy for cancer ⁵²⁻⁵⁵ Primary immunodeficiency ⁴⁶⁻⁵¹ Corticosteroid/immunosuppressive use ^{49,95,138,139} Organ transplantation ⁵⁶ |
| Surgery | Intracranial or spine surgery ⁶¹⁻⁶³ |
| Medical devices | Urinary catheters ^{70,72} Mechanical ventilation ⁷³ Intravascular catheters ^{14,140} |
| Community-acquired infection | Swimmers (otitis externa) ⁷⁴⁻⁷⁶ Hot tub exposure (folliculitis) ^{76,80} Contact lens wearers (keratitis) ⁷⁷⁻⁷⁹ Trauma ^{81,82} |
| Other | Prior antibiotic use ^{11,95,119,138,139} Advanced age ^{64,66} Debility ^{64,65} Residence in long-term care facility ⁶⁴⁻⁶⁸ Intensive care unit stay ^{117,120} <i>Pseudomonas</i> colonization ² |

Pseudomonas spp.

- **Frecuente causa de infección nosocomial.**
- **Incremento alarmante de resistencia.**
- **Aumento de la Mortalidad .**
- **Escasas opciones terapéuticas.**



RESISTENCIA NATURAL

**BLAs cromosómicas
(AMPc y OXA 50)**

Confiere R a AMP, C1, C2

**Bombas de eflujo
(Mex A-B, OprM)**

Impermeabilidad

**Capaz de extruir tetraciclinas
cloranfenicol
B- lactámicos e IBL, macrólidos,
TMP-SMX**



RESISTENCIA ADQUIRIDA

- **Mutaciones en los genes codificantes preexistentes.**
- **Adquisición de determinantes genéticos nuevos**



RESISTENCIA ADQUIRIDA

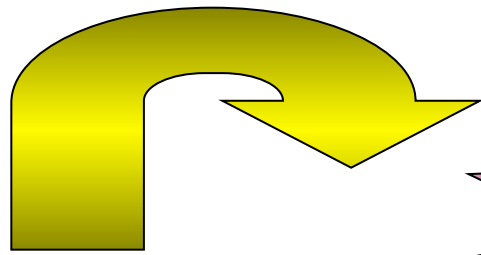
**Naturaleza enzimática
BLAs y BLEE**

**Impermeabilidad
(deficiencia de porinas)
OprD2**

**Bombas de eflujo
(Mex A-B, OprM)**

**Mutación de sitios
blanco**

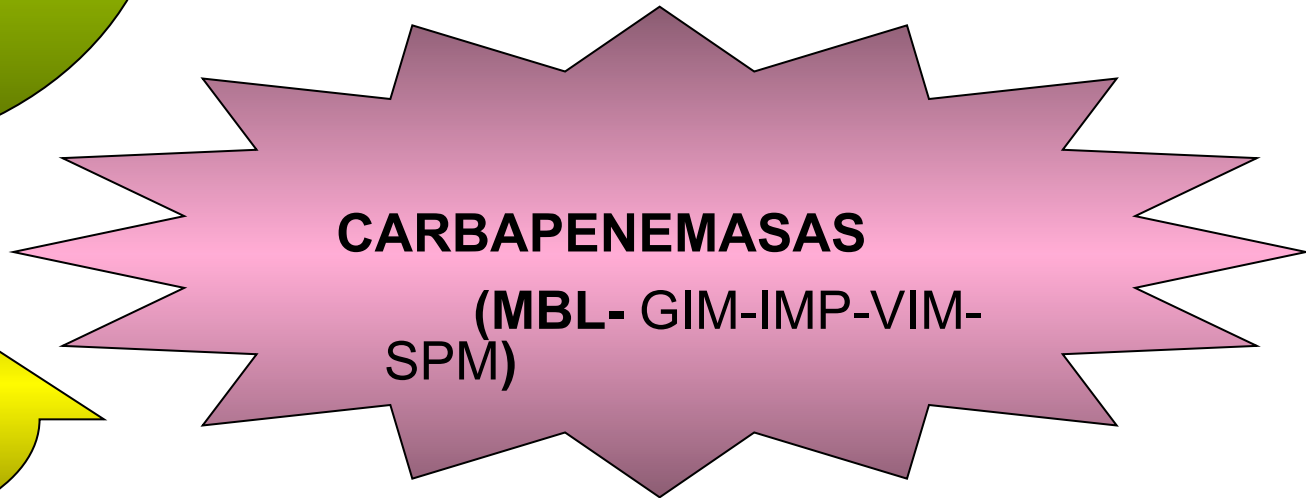




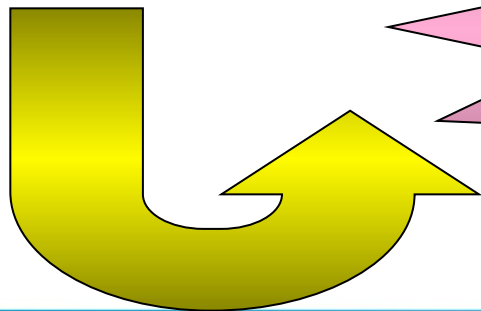
BLEE (GES)
BLEA(PSE1-4)-OXA



**MECANISMOS
ENZIMATICOS**



CARBAPENEMASAS
**(MBL- GIM-IMP-VIM-
SPM)**



Inactiva todos B- lactámicos (incluidos IBL)
EXCLUIDO AZTREONAM

**MECANISMOS
ENZIMATICOS**

Plasmídicas

**CARBAPENEMASAS
(MBL)**



• *Pseudomonas spp.*

- BGN con gran habilidad para generar R intra- tratamiento a las drogas conocidas.
- Por lo general coexisten mas de un mecanismo de R y es difícil predecir la sensibilidad.
- Siempre es preferible utilizar un B- lactámico si el perfil de sensibilidad lo permite.
- La resistencia a Colistín es menos frecuente.
- Selección intra tratamiento : 52 % eflujo- Multi R- (β -lact,FQ, Meropenem).
- Las FQ son buenas seleccionadoras.



Controversias y dificultades en el manejo

- Alta carga bacteriana/ gran inoculo.
 - Sitios de difícil llegada para los ATM.
 - Tratamiento por tiempo prolongado.
 - Terapia combinada- bi o triterapia
- ¿Cual es la mejor estrategia?



Entonces la mejor estrategia parece ser....

- Terapia combinada
 - Inicio precoz
- Tiempo prolongado



P.aeruginosa

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia

BMC Infectious Diseases 2012, 12:308



Table 1 Baseline characteristics of patients who received adequate antibiotic monotherapy and combination therapy, and inadequate therapy

| | Total (n = 100) | Adequate therapy (n = 65) | | Inadequate therapy (n = 35) | P value |
|--|--------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------|
| | | Monotherapy (n = 32) | Combination therapy (n = 33) | | |
| Age (median years, range) | 59 (53–67) | 60 | 56 | 61 | 0.24 |
| Male gender | 74 (74.0) | 27 (84.4) | 24 (72.7) | 23 (65.7) | 0.22 |
| Underlying disease | | | | | |
| Hematologic malignancy | 34 (34.0) | 12 (37.5) | 14 (42.4) | 8 (22.9) | 0.21 |
| Solid organ malignancy | 23 (23.0) | 8 (25.0) | 12 (36.4) | 3 (8.6) | 0.02 |
| Neurologic disease | 14 (14.0) | 7 (21.9) | 0 | 7 (20.0) | 0.01 |
| Immunosuppression | 22 (22.0) | 6 (18.8) | 10 (30.3) | 6 (17.1) | 0.13 |
| Structural lung disease | 8 (8.0) | 2 (6.3) | 4 (12.1) | 2 (5.9) | 0.65 |
| Congestive heart failure | 9 (9.0) | 2 (6.3) | 1 (3.0) | 6 (17.1) | 0.13 |
| Hemodialysis | 10 (10.0) | 2 (6.3) | 1 (3.0) | 7 (20.0) | 0.07 |
| Liver cirrhosis | 5 (5.0) | 1 (3.1) | 2 (6.1) | 2 (5.7) | 0.99 |
| Biliary disease | 2 (2.0) | 0 | 0 | 2 (5.7) | 0.33 |
| McCabe score | | | | | <0.001 |
| Non-fatal | 42 (42.0) | 13 (40.6) | 7 (21.2) | 22 (62.9) | |
| Ultimately fatal | 44 (44.0) | 18 (56.3) | 20 (60.6) | 6 (17.1) | |
| Rapidly fatal | 14 (14.0) | 1 (3.1) | 6 (18.2) | 7 (20.0) | |
| APACHE II score , median (IQR) | 21 (16–26) | 18.5 (13–22) | 20 (17–24.5) | 23 (14–27) | 0.08 |
| Pitt bacteremia score , median (IQR) | 3 (1–5) | 2 (0–4) | 3 (2–5) | 4 (2–6) | 0.05 |
| CPIS , median (IQR) | 6 (5–7) | 6 (5–7) | 6 (5–7) | 6 (5–7) | 0.57 |
| Type of pneumonia | | | | | 0.01 |
| Community-acquired | 18 (18.0) | 3 (9.4) | 11 (33.3) | 4 (11.4) | |
| Healthcare-associated | 19 (19.0) | 8 (25.0) | 6 (18.2) | 5 (14.3) | |
| Hospital- acquired | 44 (44.0) | 15 (46.9) | 15 (45.5) | 14 (40.0) | |
| Ventilator-associated | 19 (19.0) | 6 (18.8) | 1 (3.0) | 12 (34.3) | |
| Initial manifestation within 24 h | | | | | 0.22 |
| Bacteremia without SIRS | 6 (6.0) | 2 (6.3) | 2 (6.1) | 2 (5.7) | |
| Sepsis | 35 (35.0) | 17 (53.1) | 8 (24.2) | 10 (28.6) | |
| Severe sepsis | 21 (21.0) | 6 (18.8) | 7 (21.2) | 8 (22.9) | |
| Septic shock | 38 (38.0) | 7 (21.9) | 16 (48.5) | 15 (42.9) | |
| MDR-<i>P. aeruginosa</i> | 23 (23.0) | 6 (18.8) | 2 (6.1) | 15 (42.9) | 0.001 |
| Previous antibiotic therapy | 55 (55.0) | 17 (30.9) | 11 (20.0) | 27 (49.1) | 0.009 |
| Initial antimicrobial administration within 24 h | 94 (94.0) | 29 (90.6) | 32 (96.9) | 33 (94.3) | 0.60 |
| Total duration of therapy , median days (IQR) | 14 (8–21) | 15 (9–19) | 14 (8–22) | 14 (7–21) | 0.71 |
| Total length of hospital stay , median days (IQR) | 37.5 (19–75) | 39 (19–94) | 28 (13–60) | 52 (26–82) | 0.10 |
| Length of hospital stay before bacteremia , median days (IQR) | 12.5 (0–39) | 9 (0–29.5) | 0 (0–19.5) | 29 (9–59) | 0.005 |
| Length of hospital stay after bacteremia , median days (IQR) | 16.5 (7–36.5) | 18.5 (10.8–52.5) | 16 (6.5–34) | 17 (7–33) | 0.21 |
| Overall mortality | | | | | |
| 7-day mortality | 21 (21.0) | 5 (15.6) | 6 (18.2) | 10 (28.6) | 0.382 |
| 14-day mortality | 30 (30.0) | 8 (25.0) | 6 (18.2) | 16 (45.7) | 0.035 |
| 28-day mortality | 51 (51.0) | 17 (53.1) | 10 (30.3) | 24 (68.6) | 0.01 |

Synergistic effects of fosfomycin and carbapenems against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates

Table 1

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of fosfomycin and various carbapenems, duration of the post-antibiotic effect (PAE), frequency of mutation, results of synergy testing, and frequency of various resistance mechanisms for fosfomycin and carbapenems alone and in combination for 70 clinical carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CR-PA).

| Antibiotic(s) | MIC ($\mu\text{g/mL}$) | PAE (h) | Mutation frequency ^a | | | | | Percentage of isolates showing synergy (n) | Percentage of isolates positive for carbapenem resistance mechanism (n) ^b | | | |
|---------------------|--------------------------|---------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--|--|-----------|-----------|-------|
| | | | PAO1 | CM06 | SI19 | CH35 | UB45 | | MexAB | MexXY | OprD | AmpC |
| FOS | 128 | 1 | TNTC | 3.1×10^{-9} | 2.1×10^{-10} | 2.7×10^{-11} | 3.2×10^{-9} | | | | | |
| Carbapenems | | | | | | | | | | | | |
| MEM | 4 | 2 | $<2.9 \times 10^{-9}$ | $<7.3 \times 10^{-9}$ | $<3.3 \times 10^{-9}$ | $<1.4 \times 10^{-10}$ | 3.8×10^{-8} | | | | | |
| IPM | 2 | 2 | $<2.9 \times 10^{-9}$ | TNTC | TNTC | $<1.4 \times 10^{-10}$ | $<5.2 \times 10^{-9}$ | | | | | |
| DOR | 2 | 2 | $<2.9 \times 10^{-9}$ | $<7.3 \times 10^{-9}$ | 2.4×10^{-9} | $<1.4 \times 10^{-10}$ | $<5.2 \times 10^{-9}$ | | | | | |
| Combinations | | | | | | | | | | | | |
| FOS+MEM | 32/0.5 | 2 | $<2.9 \times 10^{-9}$ | 6.8×10^{-8} | 2.4×10^{-9} | $<1.4 \times 10^{-10}$ | 5.8×10^{-8} | 40.0 (28) | 82.1 (23) | 57.1 (16) | 82.1 (23) | 0 (0) |
| FOS+IPM | 16/0.5 | 2 | 7.2×10^{-9} | 8.2×10^{-9} | TNTC | 4.4×10^{-10} | 1.9×10^{-8} | 38.6 (27) | 96.3 (26) | 70.4 (19) | 88.9 (24) | 0 (0) |
| FOS+DOR | 16/0.5 | 2 | $<2.9 \times 10^{-9}$ | 7.9×10^{-9} | 3.6×10^{-9} | $<1.4 \times 10^{-10}$ | 1.9×10^{-8} | 45.7 (32) | 87.5 (28) | 65.6 (21) | 81.3 (26) | 0 (0) |

REVIEW ARTICLE

Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria

Upsala Journal of Medical Sciences. 2014; 119: 149–153

- Combinación de dos ATB efectivos , pacientes críticos, sepsis , neutropenia febril e infecciones severas.
- Evitar emergencia de resistencia intra- tratamiento.
- Para *Pseudomonas* spp. Doble o triple asociación que incluyen- beta lactámicos anti pseudomonas + AG o colistin o fosfomicina o rifampicina o FQ.



Conclusiones

- Tratamiento combinado y por tiempo prolongado en Infecciones por *P. aeruginosa* donde existe un alto inoculo y en sitios de difícil acceso para los ATM, aunque con estudios discordantes, parece ser la mejor estrategia.
- La emergencia de mutantes resistentes es una posibilidad tras la presión de selección, para lo cual es mandatorio sinergia y combinación de ATM.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2018.

