

INFECTOLOGÍA CRÍTICA A DISTANCIA

2009

MANEJO DE LAS INFECCIONES POR ORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

MÓDULO CUATRO.
INFECCIONES PRODUCIDOS POR BACILOS-GRAM NEGATIVOS
PRODUCTORES DE BLEE

AUTORES: DRA. MIRIAM BLANCO Y DR. ALBERTO CREMONA



Directores

Dra. Monserrat Lloria

Médica de planta de Terapia Intensiva de adultos del Hospital Nacional Alejandro Posadas. Miembro del comité de Infectología Crítica de La SATI

Dr. Alberto Cremona

Médico Especialista en Terapia Intensiva. Médico Especialista en Terapia Intensiva. Hospital Italiano, La Plata. Miembro del comité de Infectología Crítica de La SATI

Tutores

Dra. Miriam Blanco.

Bioquímica-Microbióloga. Co-directora técnica del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Italiano de La Plata (HILP); a cargo del Área de Microbiología del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Alta Complejidad en red "El Cruce" SAMIC de Florencio Varela, Docente del Instituto de Enfermería del HILP y participante del Comité de Infectología Crítica de la SATI.

Dra Mariela Paz

Médica Especialista en Terapia Intensiva. Unidad de Traslados de Pacientes Críticos. Hospital Italiano, Bs As. Secretaria del Comité de Infectología Crítica

Dra Rosa Reina

Médica Especialista en Terapia Intensiva. Jefe de Sala del Servicio de Terapia Intensiva Hospital San Martín, La Plata. Presidente del Comité de Infectología Crítica.

Dr Juan Videla

Médico Especialista en Terapia Intensiva. Médico Especialista en Terapia Intensiva. Presidente Comité de Control de Infecciones. Hospital Francisco Javier Muñiz. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI

Participantes

Dra. Carina Balasini

Médica Especialista en Terapia Intensiva y Medicina Crítica. Médica del Servicio de Terapia Intensiva del HIGA San Martín de La Plata y del Hospital Ignacio Pirovano de Capital Federal. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI

Dra. Wanda Cornistein

Médica Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Infectóloga Htal Cosme Argerich. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI

Dr. Javier Desse

Médico Especialista en Medicina Interna. Especialista en Infectología. Médico de Planta HIGA Diego Paroissien, La Matanza. Jefe Infectología Casa Hospital San Juan de Dios, Ramos Mejía. Especializado en Diseño y Gestión en E-Learning. Miembro del comité

Objetivos

- 1.- Conocer que son las BLEE y que gérmenes las producen
- 2.- Saber que técnicas existen para detectar la presencia de BLEE
- 3.- Conocer las alternativas terapéuticas frente a un microorganismo productor de BLEE
- 4.- Prevenir la selección y diseminación de cepas BLEE positivas
- 5.- Aplicación práctica de los conocimientos adquiridos.

Introducción

Aproximadamente el 50% de las bacterias de importancia en clínica aisladas en el laboratorio de microbiología son Enterobacteriaceae y 20 especies de Enterobacteriaceae son las más aisladas en muestras clínicas. Desde su aparición, los betalactámicos fueron el grupo de antibióticos (ATB) de mayor relevancia clínica para tratar infecciones por bacilos Gram negativos (BGN), tanto a nivel hospitalario como de la comunidad. Debido probablemente a su amplio espectro, baja toxicidad y su acción principalmente bactericida.

Con el uso de estos ATB aumentó también su resistencia. Si bien algunos BGN poseen resistencia natural a los betalactámicos, ésta puede ser también adquirida. La producción de betalactamasas constituye uno de los principales mecanismos de resistencia. Las mismas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico, con producción de un compuesto sin actividad antibacteriana.

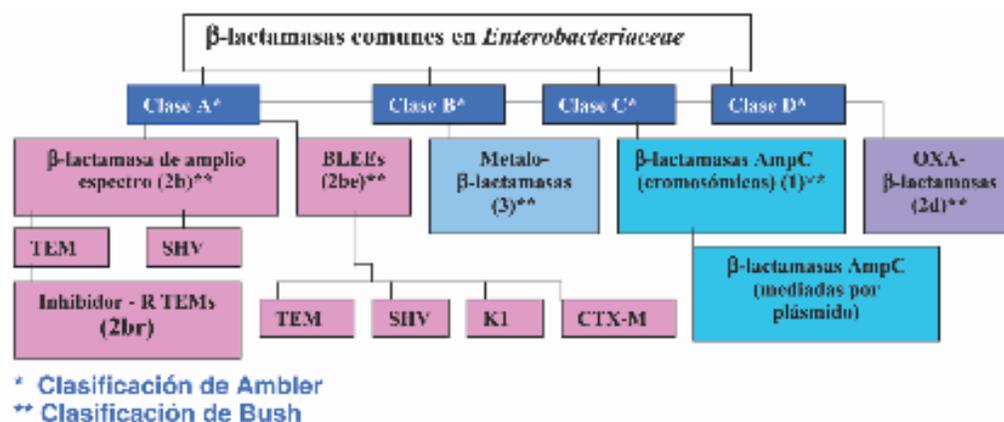
Según su ubicación genómica dentro de los microorganismos (MO), las betalactamasas pueden ser cromosómicas o plasmídicas. Las cromosómicas pueden aumentar su expresión por mutaciones que afecten el nivel de producción (desrepresión o hiperproducción).

La diseminación de la resistencia se ve facilitada por la diseminación de información genética entre las distintas especies bacterianas. Existen distintas estructuras de ADN (plásmidos, transposones e integrones) que pueden transferirse entre especies por diferentes mecanismos (conjugación, transformación o transducción). Los plásmidos pueden codificar más de un mecanismo de resistencia, situación que suele verse en los aislamientos de Argentina con la betalactamasa CTX-M2 y las enzimas inactivantes de aminoglucósidos que confieren a los aislamientos resistencia moderada a Amicacina y resistencia a Gentamicina. (Ver anexo)

Las primeras que aparecieron se denominaron betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) por el espectro de ATB que afectaban y debido a pequeñas mutaciones en los genes que las codifican se originaron las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con un mayor abanico de ATBs afectados por su acción pero una menor eficiencia hidrolítica, lo que puede dificultar su detección desde el laboratorio debido a que no siempre elevan la CIM.

Como se muestra en la figura 1 los miembros de la familia de las Enterobacteriaceae producen muchos tipos diferentes de betalactamasas.

Figura 1: Grupos de Betalactamasas presentes en *Enterobacteriaceae*



Los puntos de corte establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para las cefalosporinas de tercera generación no siempre permiten la detección de las cepas productoras de BLEE, por lo cual desde el laboratorio son necesarios métodos alternativos que permitan comprobarlos.

Una vez detectada la producción de BLEE debe informarse la cepa como resistente a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación aunque presenten sensibilidad “in vitro”.

Las diferentes familias de betalactamasas conocidas están comprendidas en los grupos: TEM, SHV, CTX-M y PER; en Argentina la más prevalente es CTX-M2 que es principalmente una cefotaximasa, inhibible por clavulánico, sulbactama y tazonom y luego, en menor medida, PER-2, SHV-5 y SHV-2.0

- **¿Cómo lo comprobamos en el antibiograma?** (ver fotos en anexo)

Cuando se realiza el antibiograma para BGN es necesaria una disposición estratégica de los monodiscos de ATB, de modo tal que permita la visualización de la presencia de los distintos mecanismos de resistencia. Si se utilizan multidiscos esto no es posible y disminuye la probabilidad de comprobar en ese MO la portación de BLEE.

También es crítica la distancia a la que deben colocarse los discos de ATB para poder visualizar el mecanismo de resistencia.

Como recomendación general, es necesario probar la sensibilidad del aislamiento a 2 cefalosporinas de 3ra generación (CTX y CAZ, por ej) debido a que las distintas BLEE que pueden encontrarse presentan fenotipo disociado: sensibilidad a una de las cef 3ra y resistencia a la otra.

Una prueba confirmatoria que puede realizarse es la colocación de un disco de Ampicilina-Sulbactama o Amoxicilina-Clavulánico entre las 2 cefalosporinas de 3ra, esto permite visualizar el “efecto huevo” que no es más que la acción inhibitoria sobre las betalactamasas.

Otra prueba confirmatoria, es la prueba simultánea de las cefalosporinas de 3ra con cefalosporina de 3ra más inhibidor, una diferencia de 5 mm o más entre ellos indica presencia de BLEE.

Recordar!

✓Probar al menos dos Cefalosporinas de tercera generación

✓Realizar alguna de las pruebas confirmatorias

- ¿Cómo lo informamos?

Si detectamos una BLEE, la cepa que estamos testeando debe informarse resistente a todas las penicilinas, cefalosporinas y Monobactam (Aztreonam).

Epidemiología

Las BLEE se observan mayoritariamente en cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, otros bacilos gram-negativos como *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella* y también con menor frecuencia en bacilos no fermentadores.

Los datos proporcionados por el estudio SENTRY han demostrado una amplia distribución mundial, pero con grandes diferencias de prevalencia en función de las áreas geográficas.

La verdadera prevalencia de MO productores de BLEE es desconocida y probablemente esté subestimada por las dificultades de su detección en el laboratorio. Sin embargo, queda claro que los MO productores de BLEE están distribuidos mundialmente y su prevalencia en aumento y se ha ampliado al ámbito comunitario (Tabla 1).

En Latinoamérica, las enterobacterias productoras de BLEE parecen ser frecuentes en muchos países de la región con índices que alcanzan el 45% para *K. pneumoniae*, 8.5% para *E. coli*, 8.5% para *Proteus mirabilis*.

En el análisis microbiológico de los cultivos obtenidos en las infecciones producidas por MO BLEE+ se encontró: 44.4 % *E coli*; 47.1 % *K pneumoniae*; 5.9% *K oxytoca* (3).

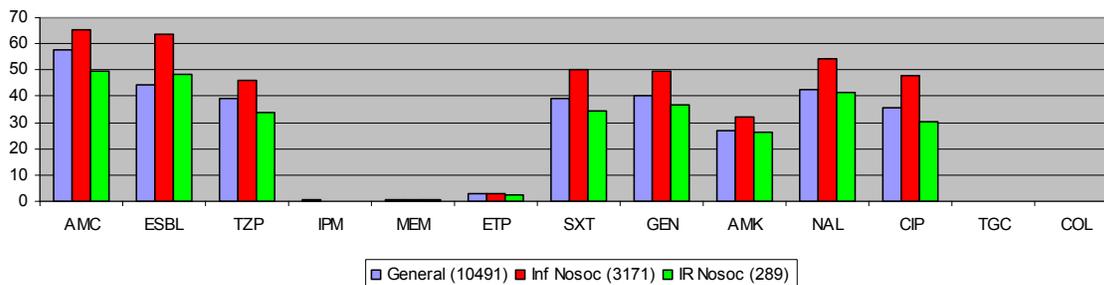
Tabla 1: Características de las infecciones por MO BLEE +

	Comunidad	Nosocomial
MO	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i> y otros
Tipo de BLEE	CTX-M (CTX-M15)	SHV (SHV2, SHV5) TEM (TEM26, TEM51)
Localización	Tracto Urinario	Tracto respiratorio Bacteriemia Intraabdominal
Epidemiología	La mayoría de los aislamientos no son clonales	Mayoría clonales
Factores de riesgo	ITU recurrentes Enfermedades renales estructurales ATBs previos (Cefalosporinas y Fluorquinolonas) Hospitalización previa Instrumentación urológica	Estadía hospitalaria previa Tiempo internación en UCI Severidad de enfermedad (APACHE) ATBs previos (Especialmente Cefalosporinas) Dispositivos médicos (CVC, SV y ARM)*
* CVC Catéter venoso central. SV: sonda vesical. ARM: asistencia respiratoria mecánica		

Recordar!

Según datos del WHONET 2007 las frecuencias de BLEE en Argentina son:
Klebsiella pneumoniae 55%, *Protteae* 32%, *E coli* 16%.

Figura 2: Resistencia en *Klebsiella pneumoniae* hospitalarias
(Red WHONET-Arg 2007-2008 N=10.491)



El programa VIHDA recoge datos de vigilancia de infecciones hospitalarias de 39 centros a nivel nacional. Se resumen en la figura 3 los principales resultados correspondientes al año 2007 reportados hasta el 31 de marzo de 2008, para Unidades de Cuidados Intensivos de Adultos Polivalentes (UCIA-POL). Las definiciones utilizadas son las del Manual de Vigilancia VIHDA, siendo similares a las de NNIS.

Figura 3:

Patrón de Resistencia Microbiológica Específica



Desde: 01/01/2007 Hasta: 31/12/2007

Microorganismo/Resistencia			N° Unid.	N° Test	N° Resist	% Resist.
UCI-Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos-Polivalente						
INFECCION DE TRACTO URINARIO asociada a Cateter Urinario						
<i>Acinetobacter baumannii (anitratus)</i>	resistente a	Ceftazidima	8	20	18	90,00
<i>Acinetobacter baumannii (anitratus)</i>	resistente a	Imipenem	7	20	8	40,00
<i>Escherichia coli</i>	resistente a	Cefalosporinas 3 G	18	48	5	10,42
<i>Escherichia coli</i>	resistente a	Ciprofloxacina	19	42	14	33,33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	resistente a	Cefalosporinas 3 G	15	31	24	77,42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	resistente a	Ceftazidima	15	34	9	26,47
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	resistente a	Ciprofloxacina	14	31	14	45,16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	resistente a	Imipenem	13	28	5	17,86
INFECCIÓN PRIMARIA DE LA SANGRE asociada a Catéter Central						
<i>Acinetobacter sp.</i>	resistente a	Ciprofloxacina	7	20	17	85,00
<i>Acinetobacter sp.</i>	resistente a	Imipenem	8	21	12	57,14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	resistente a	Cefalosporinas 3 G	12	27	11	40,74
<i>Staphylococcus aureus</i>	resistente a	Meticilina	14	67	45	67,16
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	resistente a	Meticilina	9	27	22	81,48
NEUMONÍA asociada a Asistencia Respiratoria Mecánica						
<i>Acinetobacter baumannii (anitratus)</i>	resistente a	Ceftazidima	17	104	92	88,46
<i>Acinetobacter baumannii (anitratus)</i>	resistente a	Ciprofloxacina	17	101	95	94,06
<i>Acinetobacter baumannii (anitratus)</i>	resistente a	Imipenem	17	106	66	62,26
<i>Acinetobacter sp.</i>	resistente a	Ceftazidima	11	55	51	92,73
<i>Acinetobacter sp.</i>	resistente a	Ciprofloxacina	10	54	51	94,44

PRONOSTICO DE LAS INFECCIONES POR MO, PRODUCTORAS DE BLEE

En la bibliografía han aparecido diversos estudios que presentan datos contradictorios respecto del impacto en la evolución de los pacientes con infecciones por MO productoras de BLEE.

Las variables pronósticas asociadas a la mortalidad por MO con BLEE fueron Edad superior a 65, shock séptico en el momento de la bacteriemia y bacteriemia secundaria.

Las infecciones por MO productoras de BLEE se asocian con una mayor estancia hospitalaria e incremento en los costos.

El tratamiento adecuado es un factor de buen pronóstico y además se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el retraso del inicio de tratamiento adecuado y el incremento de la mortalidad en las infecciones no urinarias (Estudio de cohorte retrospectiva).

La mortalidad en los pacientes con bacteriemias por *K pneumoniae* productoras de BLEE, fue significativamente superior a las no productoras en el trabajo publicado por Tumbarello y cols (5); mientras que en otros estudios si bien fue superior no se pudo demostrar significancia estadística.

CLINICA

La familia de las Enterobacterias productoras de BLEE son una causa importante de infecciones nosocomiales (Infecciones asociadas a la salud) y un problema creciente en la comunidad.

Dentro de este grupo la *E coli* es una causa frecuente de infección del tracto urinario de la comunidad y nosocomial, mientras que *Klebsiella spp.* Y *Enterobacter spp.* son causa importante de infecciones asociadas a la atención de la salud, en la UCI. Las localizaciones más frecuentes son neumonía nosocomial. Las Enterobacterias son causa de bacteriemia e infecciones intraabdominales nosocomiales.

Basados en los datos del Sistema de Vigilancia e Infecciones Nosocomiales de EEUU (*National Nosocomial Infections Surveillance System : NNIS*) las Enterobacterias son responsables del 29.5 a 36 de todas las infecciones en las UCIs de EEUU. En una evaluación las Enterobacterias fueron responsables del 27% de los casos de Neumonía, 14.2% de los casos de Bacteriemia y 44.3% de las infecciones urinarias.

Los MO productoras de BLEE en los últimos años se han encontrado en mayor medida en la comunidad si bien todavía el numero de casos es reducido, y se encuentran fundamentalmente en un grupo poblacional determinado (tabla 1), en la actualidad se asocian con mayor frecuencias en infecciones en UCI.

Los reservorios y vectores para la infección incluyen termómetros, cánulas de oxígeno, jabón líquido, cucarachas, el gel para ecografía, los trabajadores de la salud

(colonización de las manos del personal de salud) y los pacientes colonizados e infectados.

Los factores de riesgo de colonización / infección por MO productores de BLEE en pacientes internados en UCI se detallan en la Tabla 2

Tabla 2: Factores de riesgo para colonización / infección por MO productores de BLEE:

-
- Edad superior a 60 años
 - Presencia de comorbilidades
 - Tratamiento con Atbs previo.
 - Puntuación APACHE III elevada (Pacientes graves)
 - Duración de la estancia hospitalaria
 - Hospitalización previa
 - Dispositivos invasivos (ARM, CVC, y SV)
 - Nutrición parenteral total (NPT)
 - Cirugía reciente
 - Hemodialisis
 - Gastrostomía y/ o yeyunostomía
-

- **Neumonía.**

Esta es una de las cuatro infecciones nosocomiales (IN) más frecuentes y la 2da en frecuencia en UCI después de las infecciones del tracto urinario (ITU). En su mayoría esta asociada a maniobras de la vía aérea (Intubación orotraqueal). Con una mortalidad del 30 a 71%.

En el proyecto VALIDAR la tasa de infección fue de 16.7 episodios por 1000 días de ventilación mecánica. De los 670 aislamientos el 6.5% *K pneumoniae*, 3% *Proteus spp.* 2% *E coli*, 2% *Enterobacter spp.* En este estudio el 66 % de las Cepas de *Enterobacter spp.* y *K pneumoniae* y el 22% de *E coli* eran resistentes a las Cefalosporinas de 3ra generación; mientras que el 24% de las cepas de *E coli* eran resistentes a la ciprofloxacina.

- **Bacteriemia.**

Son una causa frecuente de IN. En las UCIs el 50% de las bacteriemias nosocomiales se asocian a los catéteres venosos centrales de corta permanencia. En un estudio el 16% de las INs correspondía a bacteriemias.

De 24.179 bacteriemias, las Enterobacterias son causa frecuente de bacteriemias, siendo la *E coli* del 6%, *K pneumoniae* del 5%, *Enterobacter spp.* del 3.9% con una mortalidad cruda del 17 a 20%, siendo el momento de aparición de la bacteriemia a los 12 días, y 21 y 22 días respectivamente desde su ingreso a UCI. No se detalla que porcentaje de las mismas son productores de BLEE.

En el proyecto VALIDAR la tasa de infección fue de 5.8 episodios por 1000 días catéter en UCI medico-quirúrgicas. De 790 episodios el 5% correspondía a *K pneumoniae* y el 2% a *E coli*.

- **Infección tracto urinario (ITU).**

Esta dentro de las INs más frecuentes. En un estudio el 31% de las IN correspondían a ITU, más del 85% se asociaban a sonda vesical (SV).

En el proyecto VALIDAR el 17% y el 11% de las ITU correspondían respectivamente a *E coli* y a *K. pneumoniae*. La tasa de infección urinaria asociada a SV fue de 5.5 casos de IU por 1000 días de SV para UCI medico-quirúrgicas.

- **Peritonitis.**

Las Enterobacterias son causa frecuente de infecciones intraabdominales. Los MO productores de BLEE predominan en las peritonitis secundarias complicadas, nosocomiales y posoperatorias (ver factores de riesgo).

TRATAMIENTO

Las cepas productoras de BLEE son multirresistentes. Los plásmidos que codifican esta resistencia portan genes de resistencia a otros antibióticos, como cotrimoxazol, aminoglucósidos y tetraciclinas, el fenómeno de la resistencia cruzada es muy frecuente. Estas cepas son también resistentes a las fluorquinolonas y a los aminoglucósidos con mayor frecuencia que otras cepas no productoras de BLEE. A diferencia de las β -lactamasas cromosómicas, la resistencia de las β -lactamasas plasmídicas son potencialmente transferibles de una especie a otra. Resultando de gran importancia al momento de planificar el Control de Infecciones.

Un principio general en los tratamientos de las infecciones severas es la administración temprana y apropiada de los antibióticos como variable importante en la morbi-mortalidad de los pacientes.

El tratamiento empírico inicial es administrado al momento del diagnóstico clínico mientras el diagnóstico microbiológico y su antibiograma es posterior (diferido). Algunos estudios demostraron que el retraso o falla en el tratamiento antibiótico adecuado impacta en forma negativa en la morbi-mortalidad.

La otra problemática en las infecciones por MO productores de BLEE es que aun siendo sensibles a antibióticos in vitro, la eficacia clínica no es garantizada debido al efecto inóculo. (Ver anexo)

En este contexto no se han realizado estudios en humanos, randomizados y controlados, de tratamientos antibióticos en infecciones producidas por MO productores de BLEE. Las recomendaciones de la terapéutica óptima en las infecciones por estos MO se sostienen en estudios in vitro y estudios observacionales retrospectivos y prospectivos.

La interpretación de la literatura para sacar conclusiones es limitada:

- a.- La mayoría de los estudios tienen un número reducido de casos
- b.- Población heterogénea (co-morbilidades, severidad, etc.).
- c.- No se tienen en cuenta las diferentes tipos de BLEE.
- d.- Diferente localización de la infección (Ej: Bacteriemia vs UTI).
- e.- La mayoría de los estudios observacionales no reportan el valor de la CIM (Concentración inhibitoria mínima) de la droga utilizada.
- f.- La mayoría de los estudios compara ATBs sin especificar regímenes posológicos.

Recordar!

- ✓Las cepas portadoras de BLEE son multirresistentes
- ✓El retraso o falla en el tratamiento ATB apropiado impacta negativamente en la morbimortalidad.
- ✓Las recomendaciones de la terapéutica óptima en las infecciones por MO BLEE + se basa en estudios in vitro y observacionales retrospectivos y prospectivos.

• **Carbapenemes.** (*Imipenem/ cilastin, Meropenem, Ertapenem, Doripenem*)

Los carbapenemes son el grupo de ATBs que **presentan mejor actividad** in vitro contra los MO productores BLEE, debido a la alta estabilidad a la hidrólisis por la BLEE y por su fácil penetración a través de las porinas.

Estudios epidemiológicos y de vigilancia han demostrado una sensibilidad del 98% contra las *E coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, y *Proteus mirabilis* productores de BLEE. El uso de Carbapenemes esta asociado con alta probabilidad de éxito en el tratamiento de infecciones severas por MO productores de BLEE.

La selección entre **Imipenem y Meropenem** es difícil. La mayoría de los datos clínicos son en tratamientos con Imipenem, pero la CIM para el Meropenem es levemente inferior, ambos son alternativas de primera elección para el tratamiento de infecciones severas.

El **Ertapenem** tiene una buena sensibilidad in Vitro, hay pocos datos clínicos; en un estudio de tratamiento con Ertapenem en infecciones por MO productores de BLEE en Bacteriemia y Neumonía tuvieron cura en 83% (10/12) y 88.9% (8/9) de los casos. Debido que un porcentaje pequeño de MO desarrolló resistencia intratratamiento, su uso en infecciones severas en UCI es limitada; su utilidad está dirigida a infecciones por MO productores de BLEE en forma ambulatoria, dada su posología (1 gramo día IM).

La emergencia de resistencia a carbapenems en Enterobacterias productoras de BLEE aumenta preocupantemente debido a la asociación de otros mecanismos de resistencia, limitando las opciones terapéuticas. Esta resistencia según informes del WHONET aparece en cepas productoras de BLEE, probablemente por el tratamiento de las mismas con carbapenems.

Recordar!

Los carbapenemes tienen mejor actividad *in vitro* contra los MO BLEE + por la alta estabilidad a la hidrólisis y su fácil penetración a través de las porinas.

- **Cefalosporinas de 4ta generación: (Cefepime)**

Las cefalosporinas de 4ta generación muestran una mayor estabilidad a las BLEE que las cefalosporinas de 3ra generación. En EEUU el 65.8% de las cepas de *E coli* y el 89.4% de las cepas de *K. pneumoniae* son sensibles utilizando los puntos de corte recomendados por CLSI. Las recomendaciones de la CLSI son reportar como resistentes a todos los MO productores de BLEE a las cefalosporinas inclusive al Cefepime. Las publicaciones sobre la utilidad de Cefepime son variadas y discordantes. La información sugiere que la Cefepime no debería ser usada para tratar las infecciones severas por estos MO, sino se conoce la CIM. En infecciones por MO con una CIM baja (≤ 2 ug/ml), podría ser una alternativa en dosis altas (2 gramos c/ 8 Hrs).

- **Combinación de Betalactámicos/ Inhibidores**

La combinación de β -lactámico más inhibidor (Amoxicilina/ Clavulánico; Ticarcilina/ Clavulánico; Ampicilina/ Sulbactam y Piperacilina/ Tazobactam) pueden ser sensibles *in vitro* a las BLEE; la mayoría de los reportes se realizaron con PIP/ TAZ. Las BLEE derivadas de TEM son más susceptibles a piperacilina/tazobactam que las derivadas de SHV. En un reporte sobre 50.637 cepas productoras de BLEE de 1998 a 2004 en EEUU, la sensibilidad fue de 72.5% en *E coli* y de 52.6% en *K pneumoniae*. Mientras que en un estudio Europeo la sensibilidad fue de 84.4%. Debido a la sensibilidad *in vitro* observada a la PIP/ TAZ, fue considerada como alternativa para el tratamiento de estos MO. Pero hay cinco razones microbiológicas en contra del uso de PIP/ TAZ para las infecciones por MO productores de BLEE.

1. *Coexistencia potencial de AmpC (β -lactamasa cromosómica inducible que hidroliza la combinación).*
2. *Hiperproducción de otras enzimas (ej: TEM-1/2 y SHV-1), combinada con la*
3. *perdida de porinas (Alteración de las porinas).*
4. *Producción de múltiples BLEE.*
5. *Aumento de la CIM relacionadas al inóculo (Efecto inóculo).*
6. *Estudios farmacodinámicos predicen efectividad contra las E coli*
7. *productores de BLEE pero no así contra K pneumoniae.*

No se recomienda como ATB de primera línea para el tratamiento de las infecciones por MO productores de BLEE en infecciones severas.

- **Cefamicinas: (Cefoxitina y Cefotetan)**

Ninguna de las dos se encuentra disponible en Argentina. Los MO productores de BLEE son sensibles *in vitro* a las Cefamicinas o 7- α -metoxi-cefalosporinas. Las publicaciones describieron resistencia intratratamiento. Este fenómeno se debe por pérdida de porinas y la coexistencia de otras betalactamasas (AmpC o Metalobetalactamasas (MBL)) que se pueden llegar a hiperproducir o desreprimir en presencia de estos ATB que son fuertes inductores.

- **Quinolonas**

Estudios epidemiológicos demostraron una fuerte asociación entre resistencia a las fluorquinolonas y resistencia a cefalosporinas de 3ra generación (resistencia cruzada) en las Enterobacterias productoras de BLEE. En EEUU un estudio demostró que el 70.8% de las *E. coli* productoras de BLEE y un 49.4% de las *K pneumoniae* eran resistentes a la Ciprofloxacina. Se recomienda reservar el uso de las quinolonas para las infecciones por MO productoras de BLEE menos severas (Ej: ITU). Pueden ser una opción en caso de alergia a β -lactámicos e infecciones por MO altamente susceptibles (CIM < 0.25 ug/ ml) y a dosis máximas (Ciprofloxacina 400 mg c/ 8 horas).

- **Aminoglucósidos**

Este grupo de antibióticos muestran una actividad variable. Datos epidemiológicos muestran que el aminoglucósido con mejor actividad in Vitro contra MO productoras de BLEE es la Amikacina. Las cepas productoras de BLEE presentan una alta resistencia cruzada.

- **Tigeciclina**

Es la primer gliciliciclina, de amplio espectro. Hay que destacar que *Proteus spp.* (MO productoras de BLEE) y organismos relacionados (Ej *Providencia spp.* y *Morganella morganii*) son naturalmente resistentes a la Tigeciclina por la acción de bombas de eflujo mediadas cromosómicamente. En general la Tigeciclina es activa frente a las otras Enterobacterias productoras de BLEE. Resultados in vitro soportan la utilización de la Tigeciclina como alternativa a los Carbapenem para el tratamiento de las infecciones por MO productoras de BLEE. Además esta droga puede ser útil para los BGN productoras de MBL y *K pneumoniae* productoras de Carbapenemasas.

- **Colistin**

Los datos clínicos y microbiológicos avalan el uso de Colistin para las infecciones por MO productoras de BLEE. Es una alternativa terapéutica de salvataje.

- **Fosfomicina**

Tiene una excelente actividad in vitro para la *E coli* y *K pneumoniae*. Su indicación más precisa es ITU no complicada, su utilidad en infecciones severas es limitada. No se encuentra disponible en nuestro país.

¿Monoterapia o Terapia combinada?

No hay estudios o metanálisis que demuestren mejores resultados clínicos con terapia combinada. Se recomienda una terapéutica precoz preferentemente dentro de la primera hora de presentación en las infecciones severas (Shock séptico y sepsis severa).

Tabla 3: Duración del tratamiento recomendado según localización

NAR	7 días
Bacteriemia	7 a 14 días
Peritonitis	5 días
ITU	7 a 14 días
Piel y PB	10 días

Control de MO productores de BLEE

Para la prevención de colonización/ infección por MO productores de BLEE, el lavado de manos, el aislamiento de contacto, la decontaminación del ambiente, el uso de instrumental exclusivo, la individualización de los pacientes, políticas de reingreso de pacientes (implementación de estudios de vigilancia), desarrollar y controlar el cumplimiento de protocolos de uso de antimicrobianos, control en el uso de ATBs y especialmente de las cefalosporinas de 3ra generación, uso apropiado de dispositivos médicos (tabla 4).

Tabla 4: Medidas de Control de Infecciones para MOMR

(Weber DJ et al. Chest 1999; 115: 34s-41s)

Identificación de Reservorios Pacientes colonizados/ Infectados Medio ambiente
Transmisión entre pacientes (transmisión cruzada) Intensificar lavado de manos por el personal hospitalario Barreras de protección personal (EPP) Aislamiento de huéspedes colonizados/ Infectados
Evitar la progresión de colonización a Infección Discontinuar dispositivos médicos (CVC, SV y ARM)
Modificar factores del huésped Tratar co-morbilidades
Control de uso de antibióticos (uso apropiado de ATBs)

 **Recordar!**

- 1- Las BLEE se encuentran principalmente en *E. coli* y *Klebsiella spp.*
- 2- Los MO productores de BLEE predominan en las infecciones nosocomiales en pacientes con factores de riesgo.
- 3- Las bacterias productoras de BLEE presentan resistencia cruzada a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y TMS.
- 4- Las bacterias productoras de BLEE deben ser reportadas como resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, sin considerar el resultado in vitro.
- 5- Los carbapenemes son el tratamiento de elección para las infecciones graves producidas por bacterias productoras de BLEE.
- 6- Los datos microbiológicos de cada institución deben prevalecer sobre la información publicada, dadas las características únicas de cada centro.

- 1.- Winokur PL et al. Variations in the prevalence of Strains expressing and extended spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl):s94-103.
- 2.- Paterson DL et al. International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteraemia: implications of extended spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 26-32
- 3.- Tenover F et al. Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum β -lactamase: survey of laboratories in Connecticut. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4065- 4070.
- 4.- Kumar A et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589- 1596.
- 5.- Tumbarello M et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase producing *K pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:498-504
- 6.- Pitout JDD et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-66.
- 7.- Paterson DL et al. Optimizing Therapy for Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum β -lactamases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:646-655.
- 8.- Patterson JE. Extended-Spectrum Beta-Lactamases. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 79-87.
- 9.- Dellinger RP et al. Surviving epsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Medicine* 2008; 36: 296-327.
- 10.- Wisplinghoff H et al. Nosocomial Bloodstream Infection in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
- 11.- Roehrborn A et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1513-1519.
- 12.- Validar. Proyecto para la implementación y validación de un set de indicadores de calidad vinculados con la vigilancia y el control de las infecciones hospitalarias en Argentina. www.sadi.org.ar
- 13.- Livermore D. Betalactamases in Laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol* 1995; Rev 8:557-584.

14.- Bradford PA. Extended spectrum beta lactamases in the 21st century. Clin Microbiol Rev 2001;48:933-951.

15.- CLSI (2009) Antimicrobial susceptibility testing standards M2-A10 and M7-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Eight edition. Wayne (PA). USA.

16.- CLSI (2009) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement, M100-S19, Nineteenth informational supplement. Wayne (PA), USA.

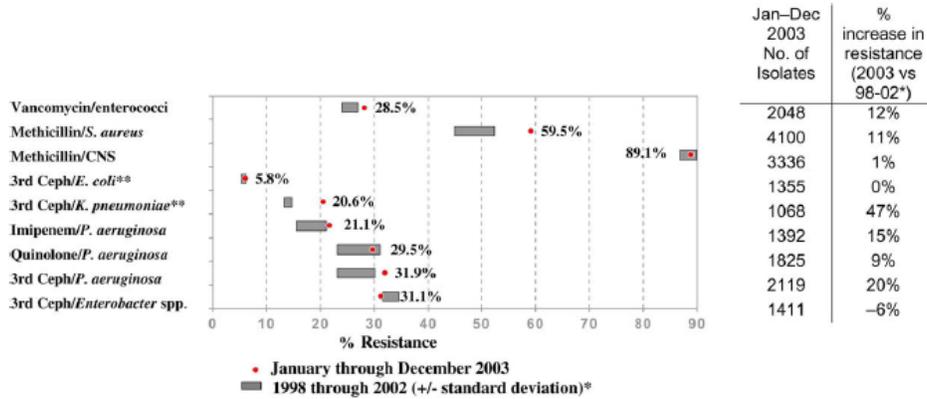


Fig 1. Selected antimicrobial-resistant pathogens associated with nosocomial infections in ICU patients, comparison of resistance rates from January through December 2003 with 1998 through 2002, NNIS System. *CNS*, Coagulase-negative staphylococci; *3rd Ceph*, resistance to 3rd generation cephalosporins (either ceftriaxone, cefotaxime, or ceftazidime); *Quinolone*, resistance to either ciprofloxacin or ofloxacin. *Percent (%) increase in resistance rate of current year (January-December 2003) compared with mean rate of resistance over previous 5 years (1998-2002): $[(2003 \text{ rate} - \text{previous 5-year mean rate}) / \text{previous 5-year mean rate}] \times 100$. **"Resistance" for *E. coli* or *K. pneumoniae* is the rate of nonsusceptibility of these organisms to either 3rd Ceph group or aztreonam.

Glosario.

Portador: (Estado de portador) aislamiento de una cepa de un microorganismo en 2 o más muestras en un paciente. En la práctica, aislamientos del mismo MO en 2 o más cultivos de vigilancia consecutivos en nasofaringe y/ o recto. Estado de portador normal (Ej: *E coli* en recto); Estado de portador anormal (Ej: *S aureus* MR en nasofaringe); estado de portador secundario es la adquisición de BGN o SAMR en reemplazo de la “flora comunitaria” o “flora normal” por el uso de antibióticos.

Colonización: presencia de microorganismos en sitios corporales normalmente estériles (Ej: vías aéreas inferiores, vejiga, etc.)

Efecto inóculo: aumento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para determinado ATB en presencia de una mayor cantidad de microorganismos.

Porinas: son proteínas que forman canales de difusión en la pared celular de las bacterias y que permiten el paso de los ATB. Las bacterias pueden regular el número de porinas y el pasaje de los ATB hidrófilos a través de la pared celular está facilitado por la presencia de estas proteínas.

GENÉTICA Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

(ver fotos en el Atlas)

Los genes que confieren resistencia pueden o no formar parte del cromosoma bacteriano y transmitirse entre bacterias de la misma o diferente especie e incluso a otros géneros. El material genético extracromosomal en las bacterias es contenido primariamente en plásmidos y transposones. La combinación del material genético cromosomal y extracromosomal confiere variabilidad genética y la posibilidad de desarrollar resistencia. Esta resistencia puede luego ser transmitida a toda la progenie.

Los genes pueden pasar mediante tres mecanismos de bacteria a bacteria:

1. Transformación
2. Transducción
3. Conjugación

Transformación: adquisición de fragmentos libres de ADN del medio ambiente.

Transducción: el ADN exógeno es transferido de una bacteria a otra por la inserción mediante un fago. Este ADN puede ser plasmídico o un fragmento del ADN cromosomal.

Conjugación: es el mecanismo más común de transferencia de genes de resistencia antibiótica. La conjugación bacteriana es la transferencia de una hebra de ADN cromosomal de un donador, a través de un pili (tubo de unión o conjugativo) a una célula receptora durante una fusión celular.

Ver presentación powerpoint adjunta y animación en el siguiente link en bacterias:

<http://www.biologia.edu.ar/animaciones/index.htm>

Los plásmidos son pequeños trozos extracromosómicos de ADN circular cerradas covalentemente que se replican autónomamente en el citoplasma bacteriano. Son fácilmente intercambiados entre diferentes bacterias de igual o distinta especie y normalmente portan genes no esenciales para crecimiento y multiplicación de la célula, que codifican para diversas proteínas, uso de fuentes de energía alternativas, genes de resistencia antibiótica, etc.

Algunos plásmidos contienen una región móvil, transposón, que está limitada por secuencias altamente repetidas. Esto es lo que le permite moverse del plásmido al ADN cromosómico. La inserción de un transposon a un gen interrumpe ese gen y codifica para rasgos parecidos, como por ejemplo resistencia antibiótica. La importancia de los transposones radica en la expansión del rango de células hospedero a las cuales transferir genes de resistencia.

La resistencia mediada cromosomalmente (mutaciones) es un problema clínico menor, que la transferencia genética de resistencia por plásmidos y transposones, ya que esta última ocurre con mayor frecuencia.

- **Caso Clínico 1:** Paciente masculino de 73 años de edad, con antecedentes de EPOC e HTA, cursa el 5to día de posoperatorio neuroquirúrgico de resección parcial de meningioma en fosa posterior, con colocación de drenaje ventricular externo en el acto operatorio por hipertensión endocraneana. Paciente despierto con cefalea, confusión, secreciones traqueobronquiales mucopurulentas y fiebre. El paciente presentaba CVC y SV de 8 días de colocación, recibió profilaxis antibiótica quirúrgica 72 horas de cefalotina.

- 1.- *¿Qué alternativas diagnósticos se plantearía?*
- 2.- *¿Que estudios solicitaría?*
- 3.- *¿Qué conductas adoptaría con los dispositivos (CVC, SV y Catéter ventricular externo) - ¿Qué conducta terapéutica recomendaría?.*

- **Caso Clínico 2:** Paciente de 66 años, con antecedentes de EPOC, cursa diverticulitis aguda que se le realizó cirugía (Resección parcial y anastomosis), en tratamiento antibiótico con ceftriaxona 2 gr más metronidazol 1500 mg día en forma EV. En el 6to día POP y 10mo de internación presenta dolor abdominal, confusión, fiebre (38.5°C) e hipotensión arterial (TA 80/50 mmHg).

El paciente presenta catéter venoso central en vena subclavia sin signos de inflamación en sitio de salida (6to día de colocado); presenta sonda vesical desde su internación por retención aguda de orina. Laboratorio: Leucocitos 16.000, 70% PMN, glucemia de 2.10 mg%, Creatinina de 1.3 mg% y aumento de bilirrubina directa x 3:

- 1.- *Focos probables (Interpretación)*
- 2.- *¿Que estudios microbiológicos realizaría?*
- 3.- *¿Que estudios por imágenes recomendaría?*
- 4.- *¿Que conducta decidirá con el CVC?*
- 5.- *¿Que conducta decidirá con la SV?*
- 6.- *¿Que conducta terapéutica recomendaría?*