UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

SESIÓN GENERAL

Pseudomonas aeruginosa multirresistente: implicaciones clínicas

15.11.2017

Alexander Scholz, R3 Medicina Interna

Colaborador: Agustín Hernández Ulloa, R1 Microbiología

CASO
CLÍNICO

Parasito
Virus
Bact. Inf

Caso clínico

- Mujer de 76 años, natural de Polonia
- Antecedente de HTA y obesidad mórbida
- Es traída por su hija por un intento de autolisis con BZN, se quedó dormida en el suelo durante un tiempo prolongado (aprox. 12h)
- A su llegada está clínicamente estable sin síntomas neurológicos, afebril y normotensa
- Destacan obesidad mórbida y úlceras con borde eritematoso en MMII posiblemente secundarios al decúbito prolongado
- PP.CC.: 22000 leucocitos (86% neutr.), PCR 7, resto sin alteraciones significativas

GENERALITAT VALENCIANA Hospital General Universitari d'Alacant

Ingreso en la UEI

- Intento de autolisis → IC a psiquiatría
- Úlceras cutáneas posiblemente sobreinfectadas → tto. empírico con **cloxacilina** 2g/6h más **ceftriaxona** 2g/24h
- Cirugía plástica realiza desbridamientos
- Inicialmente buena evolución
- Tras 1-2 semanas empeoramiento progresivo del aspecto de las úlceras → se realiza cultivo

GENERALITAT VALENCIANA Hospital General Universitari d'Alacant

GEN neral
VAL d'Alacant
GEN neral
VAL d'Alacant
GEN neral
VAL d'Alacant

Día 19 del ingreso

EXUDADO DE ULCERA

Enterococcus faecalis

La resistencia a Gentamicina y Estreptomicina indica que no hay sinergismo con Ampicilina.

	Estado	CMI	Comentario
AMPICILINA	Sensible	4	
AMOXICILINA/CLAVULANICO	Sensible	<=4/2	
GENTAMICINA SINERGIA	Resistente	>500	
ESTREPTOMICINA SINERGIA	Resistente	>1000	
CIPROFLOXACINA	Resistente	>2	
LEVOFLOXACINO	Resistente	>4	
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	Resistente	>4/76	
VANCOMICINA	Sensible	2	
TEICOPLANINA	Sensible	<=2	
LINEZOLID	Sensible	<=2	

Marcadores de resistencia

NO SINERGISMO CON AMPICILINA

EXUDADO DE ULCERA

Pseudomonas aeruginosa

	Estado	CMI	Comentario
PIPERACILINA	Resistente	64	
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Sensible	16	
CEFTAZIDIMA	Sensible	8	
CEFEPIMA	Resistente	16	
AZTREONAM	Intermedio	8	
IMIPENEM	Resistente	32	
MEROPENEM	Resistente	32	
AMIKACINA	Sensible	6	
GENTAMICINA	Resistente	>8	
TOBRAMICINA	Resistente	>8	
CIPROFLOXACINA	Resistente	>2	
LEVOFLOXACINO	Resistente	>4	
COLISTINA	Sensible	<=2	

Marcadores de resistencia

CEPA CARBAPENEM RESISTENTE

CEPA MULTIRESISTENTE

General
ri d'Alacant
General
ri d'Alacant
General
ri d'Alacant

- Se inicia tto. con **piperacilina / tazobactam** 4g/6h en perfusión prolongada (3h) y **ampicilina** 2g/6h
- No mejoría, presenta exudado de las úlceras y elevación de los RFA
- Se realiza nuevo cultivo

GENERALITAT VALENCIANA
Hospital General Universitari d'Alacant

EXUDADO DE ULCERA

Pseudomonas aeruginosa

	Estado	CMI	Comentario
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	Resistente	6	

EXUDADO DE ULCERA

Pseudomonas aeruginosa

	Estado	CMI	Comentario
PIPERACILINA	Resistente	>64	
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Resistente	>64	
CEFTAZIDIMA	Resistente	>16	
CEFEPIMA	Resistente	>16	
AZTREONAM	Resistente	>16	
IMIPENEM	Resistente	>8	
MEROPENEM	Resistente	>8	
AMIKACINA	Sensible	<=8	
GENTAMICINA	Resistente	>8	
TOBRAMICINA	Resistente	>8	
CIPROFLOXACINA	Resistente	>2	
LEVOFLOXACINO	Resistente	>4	
COLISTINA	Sensible	<=2	

Marcadores de resistencia

CEPA CARBAPENEM RESISTENTE

CEPA MULTIRESISTENTE

EXUDADO DE ULCERA

Pseudomonas aeruginosa

	Estado	CMI	Comentario
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Resistente	>256	
CEFTAZIDIMA	Resistente	>256	

SE CONFIRMA RESISTENCIA A CEFTAZIDIMA, PIPERACILINA/TAZOBACTAM Y CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM

Día 35 del ingreso

1. Hay datos de que Ceftolozano-tazobactam **en perfusión extendida** es eficaz en *P. aeruginosa* con CMI 4-32

2. Se reserva la colistina para *A. baumannii* MDR, donde a menudo es el único fármaco activo

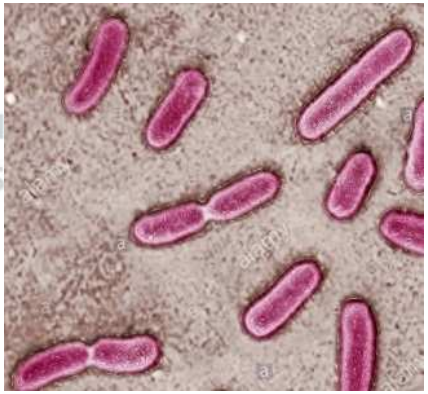
Natesan et al., J Antimicrob Chemother, 2017

- Se inicia tto. con **ceftolozano / tazobactam** 3g/8h en perfusión extendida (3h) más **ampicilina** 2g/6h
- Recibe esta pauta durante 13 días observando una mejoría clínica progresiva
- Tras dos cultivos positivos únicamente para *Candida albicans* se suspende los antibióticos y se le da el alta

GENERALITAT VALENCIANA
Hospital General Universitari d'Alacant

Pseudomonas aeruginosa

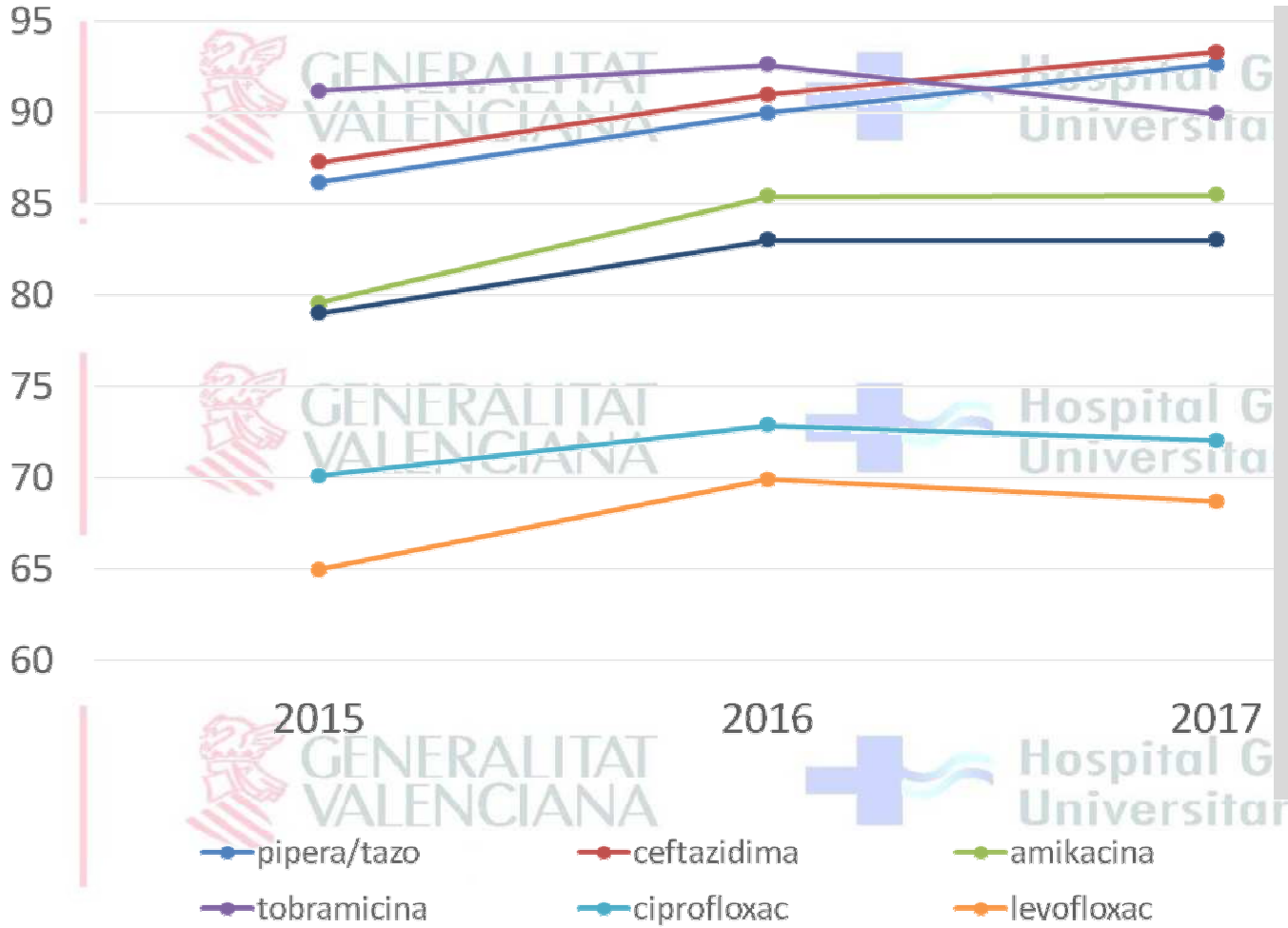
- Bacilo gramnegativo no fermentador. Aerobio estricto
- Requerimientos nutricionales mínimos
- Es ubicuo en la naturaleza y en los ambientes húmedos de los hospitales. Puede colonizar pacientes hospitalizados
- Muchos factores de virulencia
- Resistencia:
  - INHERENTE a muchos antibióticos (AmpC)
  - ADQUIRIDA, principalmente por mutación de porinas



El fenotipo de multirresistencia es frecuente

GENERALITAT VALENCIANA
Hospital General Universitari d'Alacant

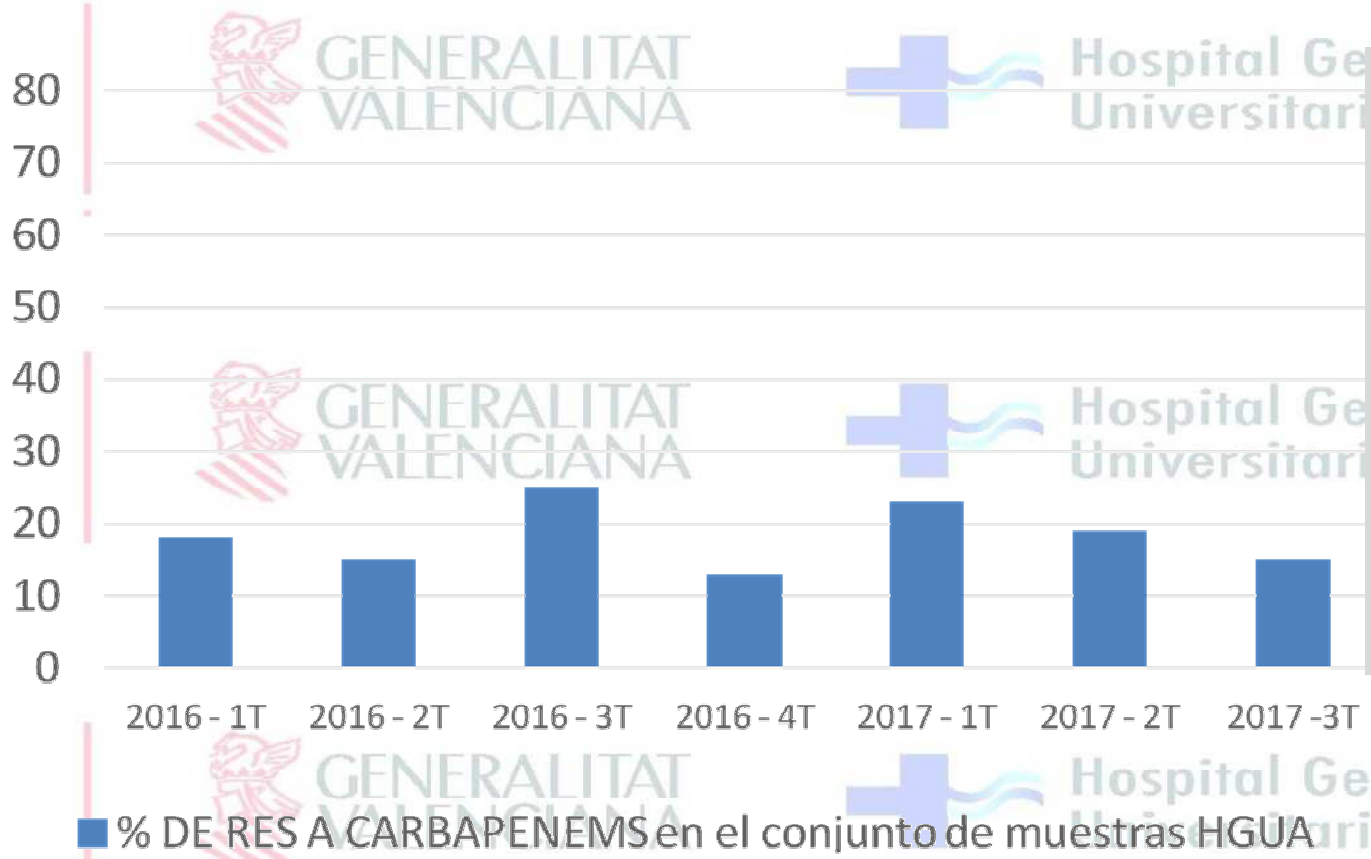
P. aeruginosa % sensibilidad HGUA



Ceftazidima	91 %
Tobramicina	91 %
Pipera/tazo	90 %
Amikacina	83 %
CARBAPENEMS	**82 %**
Ciprofloxacino	71 %
Levofloxacino	68 %

U. Antibiogramas- S. Microbiología HGU Alicante

P. aeruginosa % resistencia carbapenems
Total muestras - HGUA



TOTAL MUESTRAS:

153 pacientes al trimestre

18% DE RES

U. Antibiogramas- S. Microbiología HGU Alicante

P. aeruginosa % resistencia carbapenems
Muestras sangre - HGUA

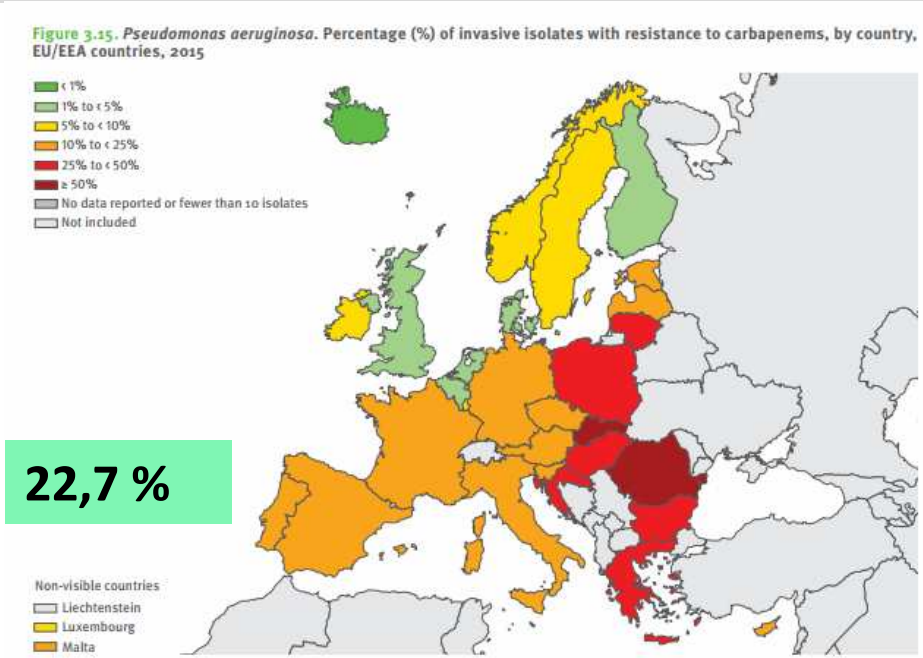
Procedencia HGU Alicante:

Aislados de *P.aeruginosa* en sangre n= 39

Pacientes con *P.aerugin* en sangre n= 33

Ptes con *P.aerugin* RES en sangre n= 7

P.aeruginosa RES en **SANGRE** en el HGUA en 2016: **21 %**



ecdc

2015

U. Antibiogramas- S. Microbiología HGU Alicante

Pseudomonas aeruginosa

- Infecciones nosocomiales / oportunistas:
  - Neumonías
  - Infecciones urinarias
  - Infecciones de heridas quirúrgicas, piel y partes blandas, quemados
  - Bacteriemias, etc.

- Infección respiratoria crónica en pacientes con fibrosis quística

GENERALITAT VALENCIANA
Hospital General Universitari d'Alacant

Fariñas et al., Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013

¿De que antibióticos disponemos en la actualidad para tratar *Pseudomonas aeruginosa*?

GENERALITAT VALENCIANA
Hospital General Universitari d'Alacant

Antibióticos activos frente a *P. aeruginosa*

Clase de antibiótico	Fármaco
Penicilinas	Piperacilina-tazobactam
Cefalosporinas (3ª y 4ª generación)	Ceftazidima Cefepime
Monobactam	Aztreonam
Quinolonas	Ciprofloxacino Levofloxacino
Carbapenems	Imipenem Meropenem
Aminoglucósidos	Gentamicina Tobramicina Amikacina
Polimixinas	Colistina

GENERALITAT VALENCIANA
Hospital General Universitari d'Alacant

Elección del antibiótico en función del foco clínico / síndrome clínico

Infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente

Pseudomonas Aeruginosa Bacteria. SEM by Steve Gschmeissner. Fine Art America.

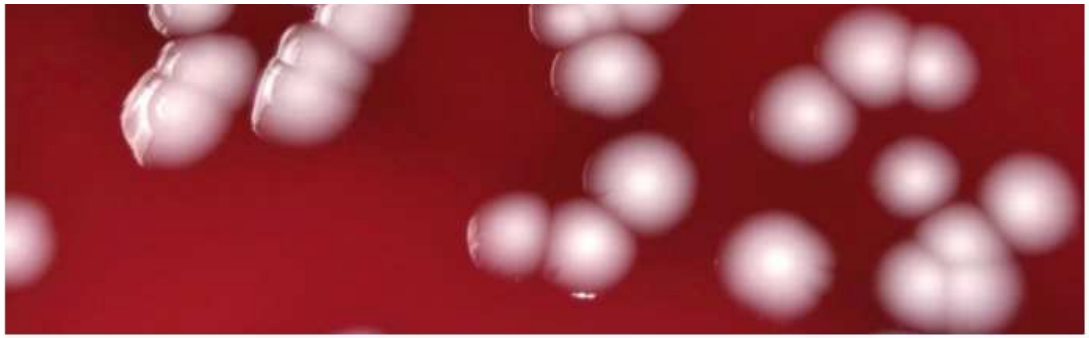
EDITORIAL ›

Resistencia bacteriana

El mal uso de los antibióticos causa un grave problema de salud pública

EL PAÍS

9 DIC 2016 - 00:00 CET



icant

¿Qué es multirresistencia?

MDR vs. XDR vs. PDR

- MDR = multi-drug-resistant: **multirresistencia**
  resistencia adquirida a ≥ 3 clases de antibióticos

- XDR = extensive-drug-resistant: **resist. extendida**
  resistencia adquirida a todas menos dos o una clases de antibióticos

- PDR = pan-drug-resistant: **panresistencia**
  resistencia a todos los antibióticos

Magiorakos et al., Clin Microbiol Infect, 2012

IDSA REPORT

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,[1] George H. Talbot,[2] John S. Bradley,[3,4] John E. Edwards, Jr,[5,6,7] David Gilbert,[8] Louis B. Rice,[9,10] Michael Scheld,[11] Brad Spellberg,[5,6,7] and John Bartlett[12]

[1]Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Tufts University and Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; [2]Talbot Advisors, Wayne, Pennsylvania; [3]Division of Infectious Diseases, Rady Children's Hospital San Diego, and [4]University of California at San Diego, San Diego, [5]Division of Infectious Diseases, Harbor–University of California at Los Angeles (UCLA) Medical Center, and [6]Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, and [7]The David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; [8]Division of Infectious Diseases, Providence Portland Medical Center and Oregon Health Sciences University, Portland; [9]Medical Service, Louis Stokes Cleveland Veterans Administration Medical Center, and [10]Department of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio; [11]Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville; and [12]Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Chart 1- ESKAPE pathogens

E	*Enterococcus faecium* (VRE)
S	*Staphylococcus aureus* (MRSA)
K	*Klebsiella* and *Escherichia coli* producing ESBL
A	*Acinetobacter baumannii*
P	*Pseudomonas aeruginosa*
E	*Enterobacteriaceae*

Source: Translated from: Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12.

VRE - vancomycin-resistant *Enterococci*; MRSA – methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*; ESBL – Extended Spectrum Beta-Lactamases.

Boucher et al., Clin Infect Dis, 2009

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL#

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

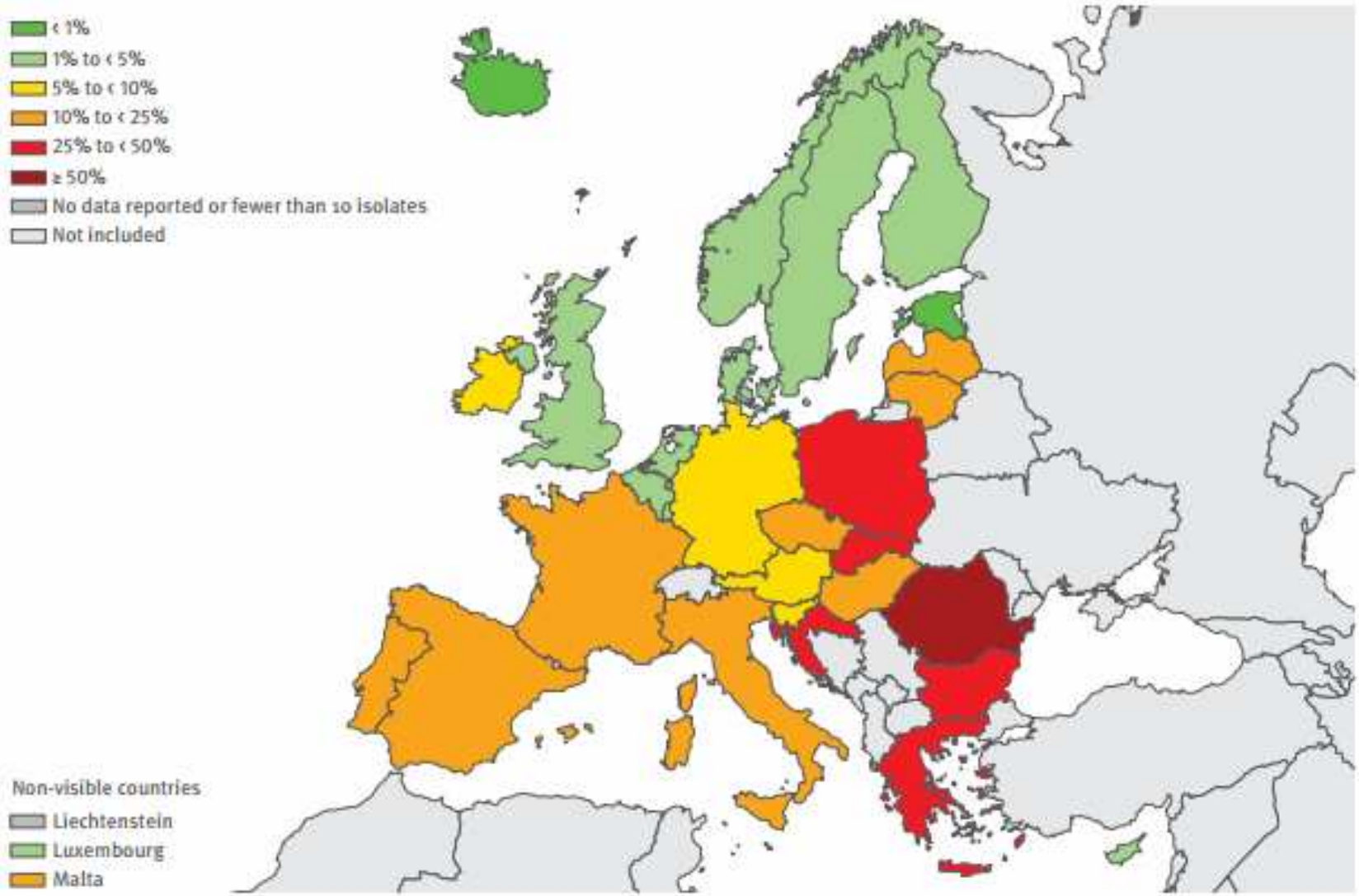
Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

WHO, 2017

P. aeruginosa MDR

Figure 3.16. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2015



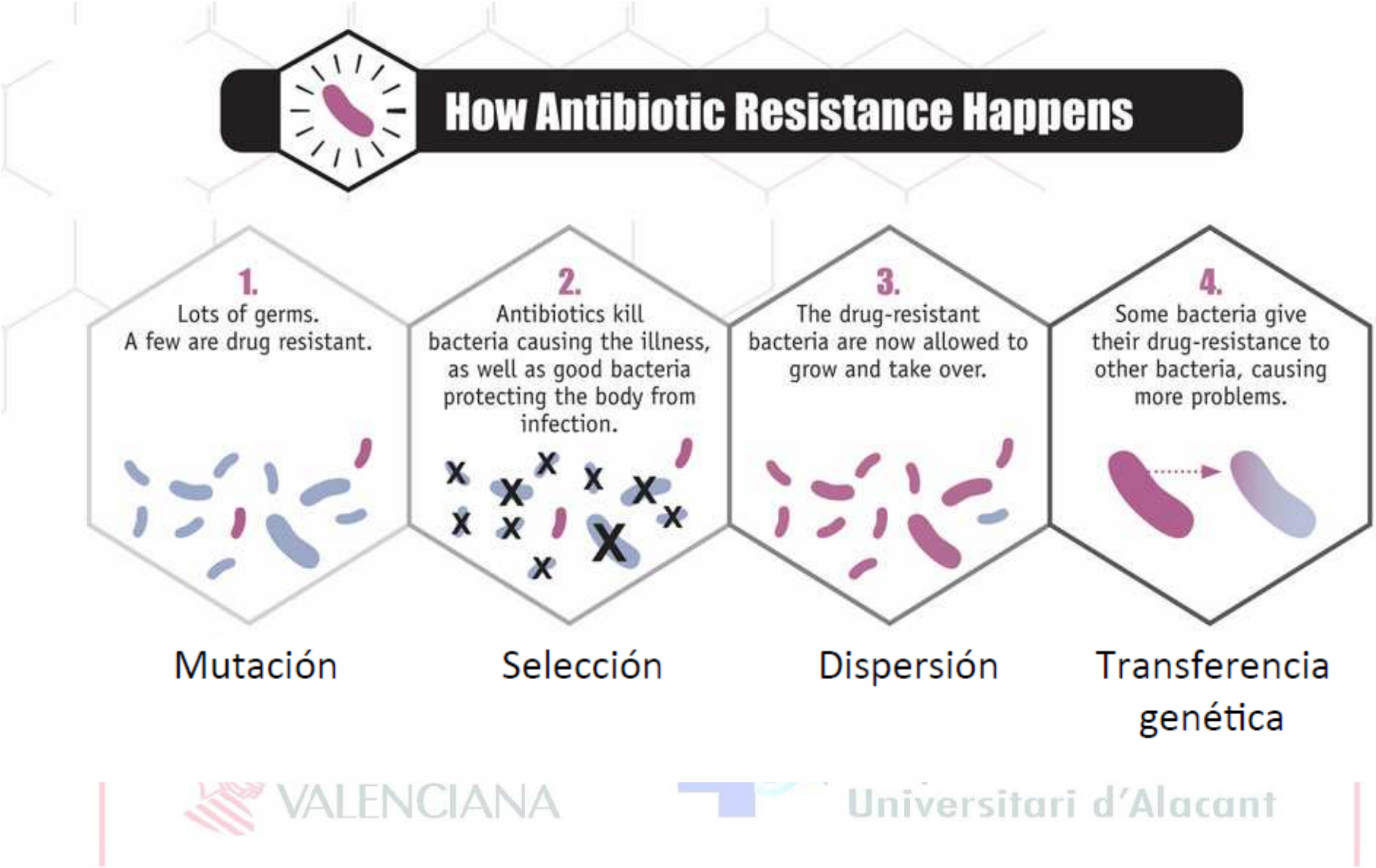
Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015, ECDC, 2017

Factores de riesgo para MDR

- Inmunosupresión
- Uso reciente de AB de amplio espectro
- Hospitalización en los últimos 3 meses
- Ingreso en UCI
- ERC, hemodialisis
- Catéteres vasculares, urinarios, etc.

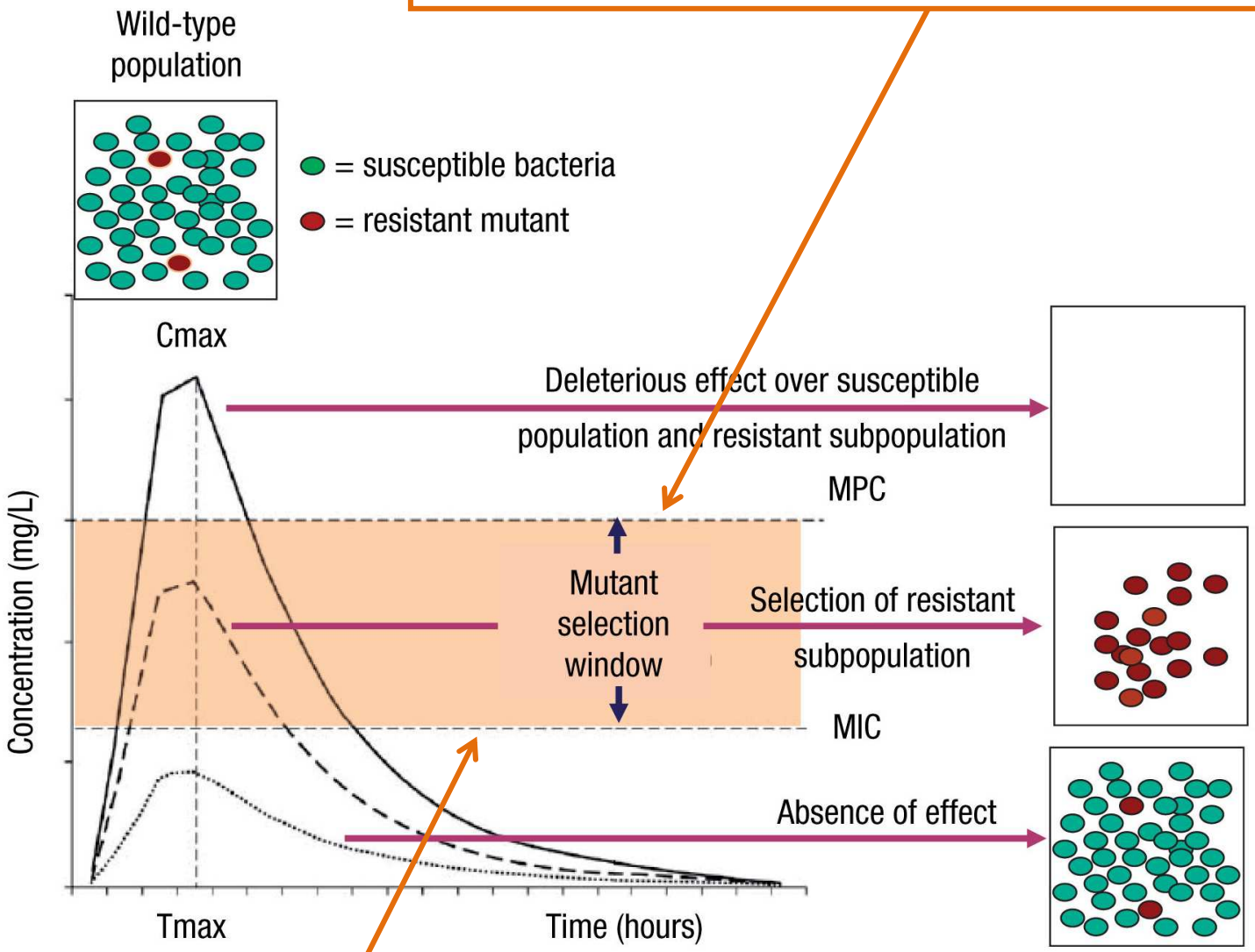
Fariñas et al., Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013

¿Cómo se produce la resistencia durante el tratamiento?



Centers for Disease Control and Prevention, 2017

Concentración de Prevención de Mutantes (CPM)



Concentración mínima inhibitoria (CMI)

Cantón R et al., Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013

Día 19 del ingreso

EXUDADO DE ULCERA

Pseudomonas aeruginosa

	Estado	CMI	Comentario
PIPERACILINA	Resistente	64	
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Sensible	16	
CEFTAZIDIMA	Sensible	8	
CEFEPIMA	Resistente	16	
AZTREONAM	Intermedio	8	
IMIPENEM	Resistente	32	
MEROPENEM	Resistente	32	
AMIKACINA	Sensible	6	
GENTAMICINA	Resistente	>8	
TOBRAMICINA	Resistente	>8	
CIPROFLOXACINA	Resistente	>2	
LEVOFLOXACINO	Resistente	>4	
COLISTINA	Sensible	<=2	

Marcadores de resistencia

CEPA CARBAPENEM RESISTENTE

CEPA MULTIRESISTENTE

Día 35 del ingreso

EXUDADO DE ULCERA

Pseudomonas aeruginosa

	Estado	CMI	Comentario
PIPERACILINA	Resistente	>64	
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Resistente	>64	
CEFTAZIDIMA	Resistente	>16	
CEFEPIMA	Resistente	>16	
AZTREONAM	Resistente	>16	
IMIPENEM	Resistente	>8	
MEROPENEM	Resistente	>8	
AMIKACINA	Sensible	<=8	
GENTAMICINA	Resistente	>8	
TOBRAMICINA	Resistente	>8	
CIPROFLOXACINA	Resistente	>2	
LEVOFLOXACINO	Resistente	>4	
COLISTINA	Sensible	<=2	

Marcadores de resistencia

CEPA CARBAPENEM RESISTENTE

CEPA MULTIRESISTENTE

<u>Factores posiblemente implicados en la aparición de resistencia:</u>

Obesidad mórbida → baja la concentración del fármaco al nivel global

Úlcera necrótica → baja la concentración del fármaco al nivel local

Deman et al., J Antimicrob Chemother, 2012

¿Cómo se trata una infección por *P. aeruginosa* posiblemente multirresistente?

GENERALITAT VALENCIANA
Hospital General Universitari d'Alacant

1. Establecer un correcto diagnóstico del síndrome clínico

- Clínica
- Pruebas complementarias
- Tomar cultivos

2. Control del foco si es posible

- Drenar abscesos / empiemas
- Retirar dispositivos intravasculares
- Desbridamiento cutáneo
- Mandar el material obtenido a cultivar

GENERALITAT VALENCIANA
Hospital General Universitari d'Alacant

3. Elección del antibiótico

Tratamiento empírico

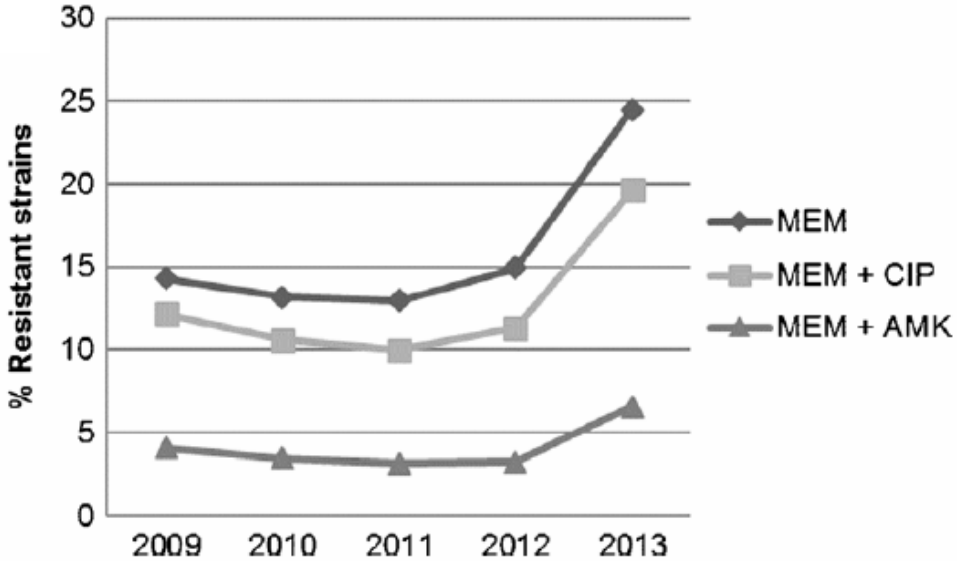
- Incluir β-lactámico activo frente a *P. aeruginosa*
- Tener en cuenta la **situación local de resistencias**
- En concreto la elevada resistencia de *P. aeruginosa* a meropenem (21% en HC) a pesar de ser un tto. de elección en muchas guías
- En síndromes clínicos graves como la neumonía nosocomial se recomienda combinar empíricamente dos fármacos activos frente a *P. aeruginosa*

Fariñas et al., Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013

3. Elección del antibiótico

Tratamiento dirigido

- La combinación empírica de fármacos aumenta la probabilidad de que la cepa sea sensible

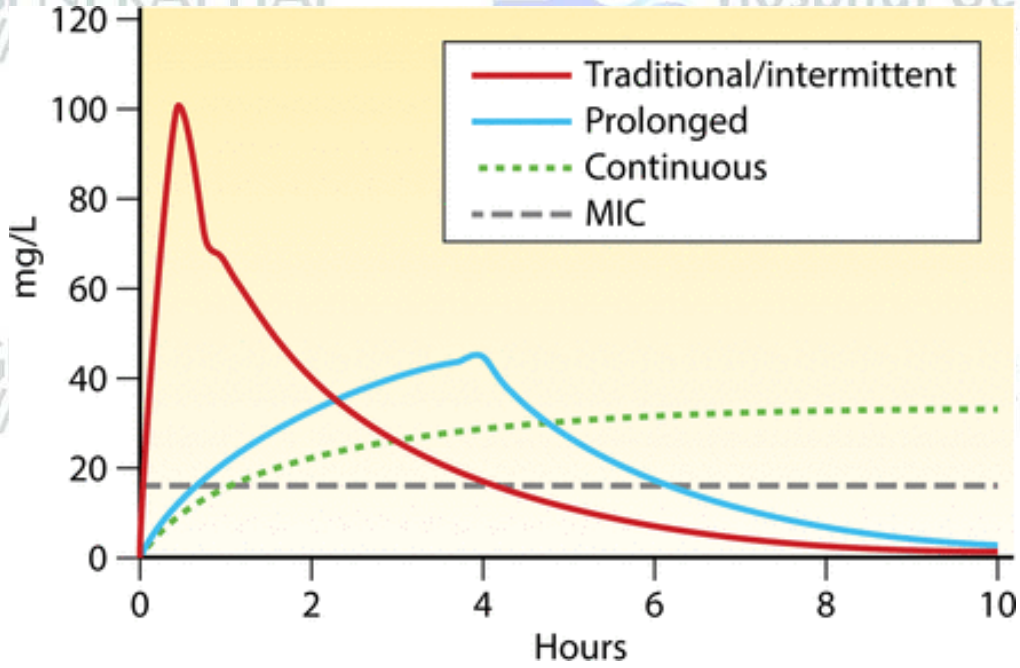


- Una vez obtenido el antibiograma, no hay evidencia en vivo que la combinación de fármacos activos aumente la supervivencia

Garcinuño et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016

4. Elección de la pauta óptima

- Cada clase de antibiótico tiene un perfil PK/PD óptimo
- β-lactámicos tienen actividad bactericida **tiempo dependiente** con respecto a la CMI
- Pautas intermitentes resultan en **picos altos** no necesarios y **valles bajos** (potencialmente < CMI o CPM)



4. Elección de la pauta óptima

- Valorar **perfusión continua o extendida** (3-4h) de β-lactámicos, sobre todo si la CMI está cerca del límite de la sensibilidad

- Un metaanalisis reciente que incluyó ensayos clínicos randomizados sobre β-lactámicos antipseudomónicos en sepsis demostró una reducción significativa de la mortalidad utilizando perfusiones extendidas (>3 h) vs. intermitentes (<60 min)

Vardakas et al., Lancet Infect Dis, 2017

5. Nuevos fármacos

- Combinaciones de cefalosporina/inhibidor de la β-lactamasa:
  - Ceftolozano-tazobactam
  - Ceftazidima-avibactam
- Activos frente a ciertas bacterias Gram-negativas MDR
- Para evitar el desarrollo de resistencias: **uso restringido y prudente**

van Duin et al., Clin Infect Dis, 2016; Martínez, Rev Esp Quimioter, 2016

De momento hay ensayos clínicos en **ITU** e **infección intraabdominal** complicada:

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)

Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

www.thelancet.com Published online April 28, 2015 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62220-0

Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)

Joseph Solomkin,[1] Ellie Hershberger,[2] Benjamin Miller,[2] Myra Popejoy,[2] Ian Friedland,[2,a] Judith Steenbergen,[2] Minjung Yoon,[2] Sylva Collins,[2] Guojun Yuan,[2] Philip S. Barie,[3] and Christian Eckmann[4]

[1]Department of Surgery, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio; [2]Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts; [3]Departments of Surgery and Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York; and [4]Department of General, Visceral and Thoracic Surgery, Academic Hospital of Medical University Hannover, Peine, Germany

• CID 2015:60 (15 May) •

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program

John E. Mazuski,[1] Leanne B. Gasink,[2] Jon Armstrong,[5] Helen Broadhurst,[5] Greg G. Stone,[3] Douglas Rank,[4] Lily Llorens,[4] Paul Newell,[5] and Jan Pachl[6]

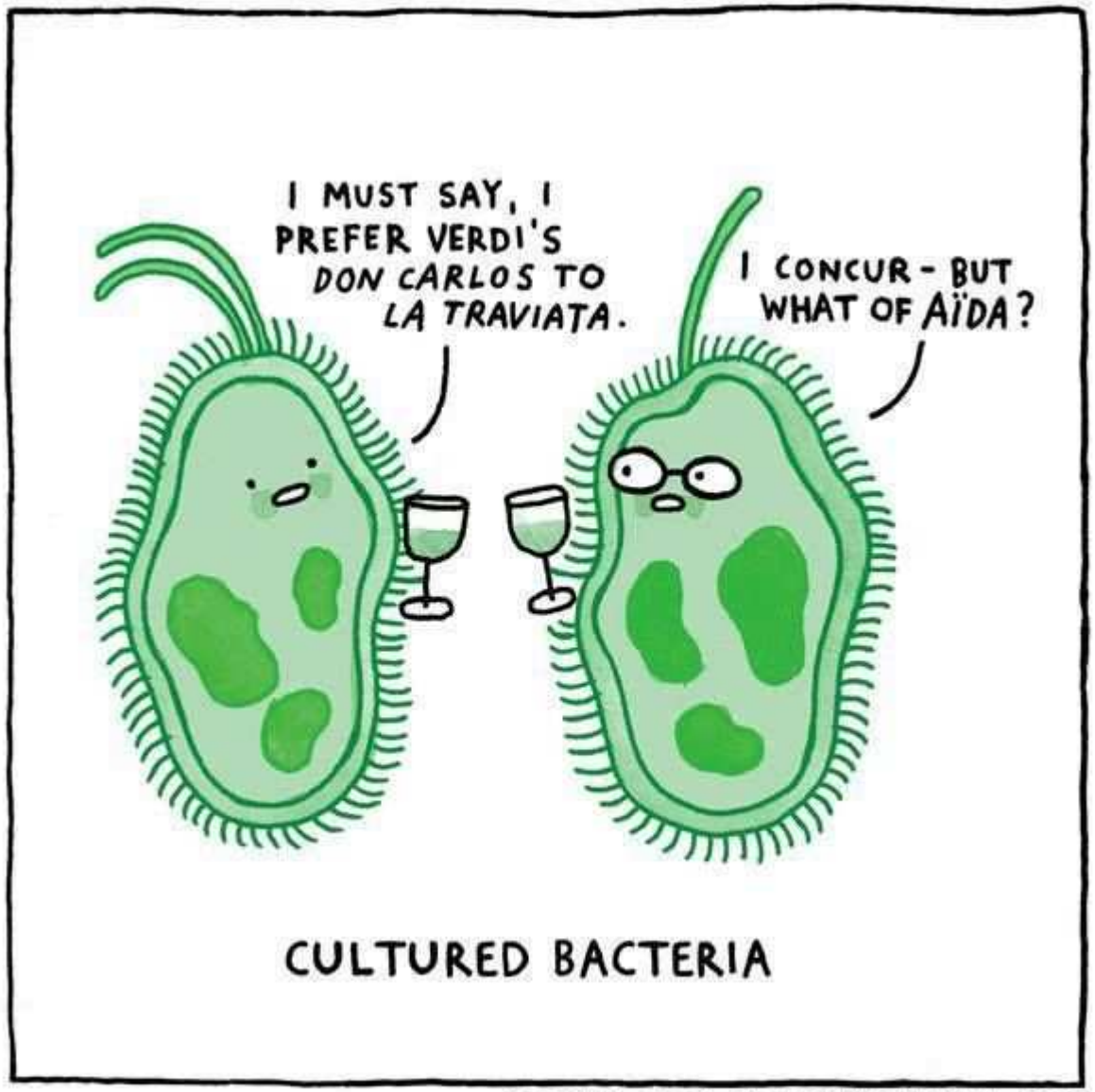
[1]Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri; [2]AstraZeneca, Wilmington, Delaware; [3]AstraZeneca, Waltham, Massachusetts; [4]Actavis, Oakland, California; [5]AstraZeneca, Alderley Park, United Kingdom; and [6]The Charles University, Prague, Czech Republic

5. Nuevos fármacos
Limitaciones

- **Ceftolozano-tazobactam: no cubre** estafilococo, enterococo, KPC, *S. maltophilia*, *A. baumanii*, ni algunos anaerobios
- **Ceftazidima-avibactam: no cubre** cocos Gram-positivos, *S. maltophilia*, *A. baumanii,* ni algunos anaerobios
- Falta información para indicaciones distintas de los ensayos clínicos
- Falta experiencia en perfusión extendida, aunque ceftolozano / tazobactam parece estable para darlo incluso en perfusión 24h

van Duin et al., Clin Infect Dis, 2016; Martínez, Rev Esp Quimioter, 2016

GENERALITAT VALENCIANA Hospital General Universitari d'Alacant



© FOUR eyes BY GEMMA CORRELL 2013