

Comisión de Infecciones y Política antibiótica

## **Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes**

Página 1 de 14

Fecha 27-6-2018

**TITULO: Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes**

**Comisión de Infecciones y Política Antibiótica  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**

COMISIÓN DE INFECCIONES Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA
Autores: Pilar Ortega, Merche Chanzá, Raquel Durá, Vicente Abril
Fecha edición: 27 de junio de 2018

# Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 2 de 14

Fecha 27-6-2018

## INDICE

### 1. Tratamiento empírico frente a enterobacterias BLEE y productoras de carbapenemasas (EPC)

- 1.1. Epidemiología local
- 1.2. Factores de riesgo para enterobacterias BLEE
- 1.3. Factores de riesgo para EPC
- 1.4. Indicaciones de tratamiento empírico
- 1.5. Tratamiento empírico enterobacterias BLEE
- 1.6. Tratamiento empírico EPC

### 2. Tratamiento empírico frente a *Pseudomonas aeruginosa* MR o productora de carbapenemasas

- 2.1. Epidemiología local
- 2.2. Factores de riesgo para la adquisición de *P. aeruginosa* MR o productora de carbapenemasas
- 2.3. Tratamiento

### 3. Tratamiento empírico frente a *Acinetobacter baumannii*

- 3.1. Epidemiología local
- 3.2. Factores de riesgo para la adquisición de *A. baumannii*
- 3.3. Tratamiento

### 4. Desescalado

### 5. Posología de los antimicrobianos

### 6. Bibliografía

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 3 de 14

Fecha 27-6-2018

### BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES (BGN MR)

- Enterobacterias
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*

La selección de pacientes que deben recibir tratamiento antibiótico empírico con cobertura frente a BGN MR depende de:

La epidemiología local

Los factores de riesgo

La localización de la infección

El origen de la infección: nosocomial, relacionado con cuidados sanitarios o de origen comunitario

### 1. Tratamiento empírico para enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o de carbapenemasas (EPC):

#### 1.1. Epidemiología local:

- El número de cepas de *Escherichia coli* BLEE en 2017 fue de 520 de manera que la tasa de éstos con respecto al total de *E. coli* fue del 10'93 %.
- Se han aislado 252 cepas de *Klebsiella pneumoniae* BLEE, un 23'29% del total de este microorganismo, que presenta mayor tendencia que otras enterobacterias en adquirir mecanismos de resistencias, hallando este año, tanto entre las BLEE como entre las que no lo fueron, cepas productoras de carbapenemasas (87) y productoras de AmpC (1).

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 4 de 14

Fecha 27-6-2018

<b><i>K. pneumoniae</i> BLEE: Distribución</b>	
<b>Servicios</b>	<b>Porcentaje</b>
Hospitalización	42 %
A. Primaria	27 %
Res. 3ª edad	25 %
Urgencias	6 %

<b><i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE +/- producción de carbapenemasas. Tasa 2017: 23'29 %</b>	
<b>Antibiótico</b>	<b>Porcentaje de cepas sensibles</b>
Amikacina	89 %
Amoxicilina/clavulánico	19 %
Ciprofloxacino	9 %
Cotrimoxazol	18 %
Gentamicina	46 %
Ertapenem	62 %
Imipenem	81 %
Meropenem	82 %
Piperacilina/Tazobactam	44 %
Fosfomicina	45 %
Tigeciclina	68 %

<b><i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasas. Distribución</b>	
<b>Servicios</b>	<b>Nº cepas</b>
Hospital*	45
Urgencias	21
A. primaria	9
Res. 3 edad	6

### 1.2. Factores de riesgo para la adquisición de enterobacterias BLEE:

- Edad avanzada
- Infección asociada a cuidados sanitarios de larga duración

## **Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes**

Página 5 de 14

Fecha 27-6-2018

- Hospitalización reciente
- Infección de tracto urinario (ITU) obstructiva o recurrente
- Sonda urinaria mantenida
- Uso previo de antimicrobianos, especialmente fluorquinolonas y cefalosporinas
- Inmunosupresión
- Procedimientos invasivos
- Ventilación mecánica
- Colonización previa por microorganismos multirresistentes
- Viaje previo a zonas con alta prevalencia de resistencias antimicrobianas

### **1.3. Factores de riesgo para EPC (metalobetalactamasas MBL, OXA-48, KPC):**

- Edad avanzada
- Gravedad de la enfermedad
- Ingreso en UCI
- Uso previo de antimicrobianos, especialmente fluorquinolonas, cefalosporinas y carbapenémicos
- Procedimientos invasivos
- Colonización previa con estos microorganismos

### **1.4. Indicación de tratamiento empírico de enterobacterias BLEE o EPC en:**

- Pacientes con sepsis/shock séptico y 1 factor de riesgo.
- Pacientes no sépticos pero 2 factores de riesgo

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 6 de 14

Fecha 27-6-2018

### 1.5. Tratamiento empírico enterobacterias BLEE:

- **ITU complicada, infección tracto biliar, bacteriemia** →
  - Piperacilina /tazobactam
  - Ertapenem (en pacientes no sépticos, con bajos inóculos o buen control del foco)
- **Neumonías, abscesos no drenados o pacientes con mal control del foco, shock séptico** → Meropenem

No se recomienda el tratamiento empírico combinado con aminoglucósidos porque aumenta la toxicidad sin aportar beneficios.

Aunque según nuestra epidemiología local tigeciclina es el cuarto antibiótico con mayor sensibilidad no se recomienda su uso empírico ante sospecha de BLEE por las alertas emitidas por la FDA y la EMA sobre aumento del riesgo de mortalidad y fallo clínico.

### 1.6. Tratamiento empírico EPC

- En pacientes con infecciones graves y colonizados por *Klebsiella* productora de **KPC o OXA-48**:
  - **Ceftazidima/avibactam**
- En pacientes **NO** colonizados por *Klebsiella* productora de **KPC o OXA-48 pero de alto riesgo** (shock séptico o bacteriemia y score de mortalidad INCREMENT  $\geq 8$  (shock séptico=5, Pitt score  $\geq 6= 4$ , índice Charlson  $\geq 2=3$ , foco de la infección no urinario o biliar=3)):
  - **Tratamiento combinado de meropenem con:**
    - Colistimetato sódico: si neumonía nosocomial o asociada a ventilación mecánica.
    - Tigeciclina: si infección intraabdominal complicada.
    - Amikacina: si infección urinaria complicada.

Duración media del tratamiento = 7 días

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 7 de 14

Fecha 27-6-2018

### 2. Tratamiento empírico frente a *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente MDR o productora de carbapenemasas

#### 2.1. Epidemiología local (año 2017)

Número de cepas sensibles y resistentes a carbapenémicos respecto al total de aislados de *P. aeruginosa*:

- S a carbapenémicos → 651 = 82'62 %
- R a carbapenémicos → 137 = 17'38 %

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora carbapenemasas. Distribución	
<b>Servicios</b>	
Hospital	76 %
Urgencias	19 %
<b>A. Primaria</b>	15 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora carbapenemasas. Distribución en Hospital	
<b>Servicios Intrahospitalarios</b>	
Servicios Médicos	49 %
UCI	35 %
Servicios Quirúrgicos	10 %
U. Hospitalización domiciliaria	4 %
U. Cuidados continuos	2 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos	
Antimicrobiano	Cepas sensibles
Ceftazidima	27 %
Ciprofloxacino	14 %
Gentamicina	30 %
Tobramicina	49 %
Amikacina	63 %
Fosfomicina	7 %
Piperacilina/Tazobactam	38 %
Aztreonam	37 %
Colistina	94 %

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 8 de 14

Fecha 27-6-2018

### 2.2. Factores de riesgo para adquisición de *P. aeruginosa* MDR o productora de carbapenemasas:

- Pacientes tratados con betalactámicos antipseudomónicos en los 30-90 días previos
- Pacientes hospitalizados en salas con prevalencia de *P. aeruginosa* MDR/XDR  $\geq 10-20\%$  durante más de 3-5 días.
- Pacientes colonizados previamente por *P. aeruginosa* MDR/XDR.

### 2.3. Tratamiento empírico frente a *P. aeruginosa*

- ¿Criterios de sepsis o shock séptico?  
¿Focos con alta carga bacteriana? (a)  
¿Inmunodepresión grave? (b)  
¿Riesgo de colonización por *P. aeruginosa* MDR (ver punto 2.2)?



SI (Alguno)

NO (Ninguno)

$\beta$ -lactámico(c) activo frente a *P. aeruginosa* que no haya sido usado en los últimos 90 días

En orden de preferencia:

Ceftolozano/Tazobactam >

Meropenem >

Ceftazidima o Piperacilina/Tazobactam

+ Colistina > Amikacina (d)

$\beta$ -lactámico activo frente a PA:

Piperacilina/Tazobactam

Meropenem o

Ceftazidima

+ (e)

Amikacina

o

Ciprofloxacino (f)

---

+

Control del foco infeccioso  
(drenaje, desobstrucción, desbridamiento y/o retirada de cuerpos extraños infectados)



## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 9 de 14

Fecha 27-6-2018

- a) Alta carga bacteriana no corregible quirúrgicamente (neumonía extensa o neumonía con necrosis / cavitación)
- b) Incluye neutropenia  $<500$  células /  $\text{mm}^3$  y tratamiento con dosis de corticoides  $> 20$  mg / kg durante  $> 3$  semanas
- c) Dosis inicial de carga seguida de dosis altas administradas como infusión continua (o extendida) durante las primeras 48-72 h
- d) De acuerdo con la epidemiología local y la susceptibilidad de posibles aislamientos previos. En el CHGUV, mayor % cepas sensibles a colistina
- e) Monoterapia en caso de infección del tracto urinario o infección del catéter venoso. Asociación con amikacina o fluorquinolona (levofloxacina o ciprofloxacina) en situaciones con alta carga bacteriana (neumonía)
- f) Ciprofloxacino como tratamiento de elección para otitis externa maligna, prostatitis e infección bronquial en pacientes con fibrosis quística. Ciprofloxacino preferible a Amikacina en neumonía y pH bajo (necrosis, isquemia, colecciones purulentas)

(Modificado de Rev Esp Quimioter 2018 Feb; 31(1):78-100)

- Si se confirma la infección por *P. aeruginosa* y la evolución clínica es favorable, a partir del tercer día de tratamiento puede continuarse como monoterapia con un betalactámico elegido de acuerdo con el antibiograma.
- Si todos los cultivos son negativos y la evolución clínica es favorable, a partir del tercer día de tratamiento se puede continuar como monoterapia con el betalactámico inicial.
- Si se dispone de un estudio de portador rectal y el paciente no está colonizado por *P. aeruginosa*, se puede considerar la continuación del tratamiento con una betalactámico no activo frente a este microorganismo.

Duración media del tratamiento 10-14 días.

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 10 de 14

Fecha 27-6-2018

### 3. Tratamiento empírico frente a *Acinetobacter baumannii*

#### 3.1. Epidemiología local (año 2017)

En nuestra área este microorganismo presenta un patrón de sensibilidad muy estable frente a tigeciclina y colistimetato sódico.

<i>Acinetobacter baumannii</i>	
Antimicrobiano	Cepas sensibles
Tobramicina	46 %
Amikacina	57 %
Ampicilina-sulbactam	44 %
Ceftazidima	32 %
Colistina	96 %
Cotrimoxazol	35 %
Imipenem	29 %
Meropenem	29 %
Tigeciclina	100 %

<i>Acinetobacter baumannii</i> . Distribución	
Servicios	Proporción
Servicios Médicos	40 %
UCI	33 %
Servicios Quirúrgicos	14 %
Atención primaria	7 %
Urgencias	5 %

#### 3.2. Factores de riesgo para la adquisición de *Acinetobacter baumannii*:

- Escalas (scores) de gravedad elevados
- Ingreso en UCI con estancia prolongada
- Uso previo de antimicrobianos: carbapenémicos, fluorquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos
- Procedimientos invasivos: catéter venoso central, sondaje uretral, intubación orotraqueal - ventilación mecánica (duración prolongada)

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 11 de 14

Fecha 27-6-2018

- Colonización previa
- Endemia

### 3.3 Tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii*:

- En caso de infecciones asociadas a catéteres: retirada del mismo

- **Tigeciclina o colistimetato sódico IV**

- **Terapia combinada:**

- En caso de infección respiratoria: traqueobronquitis, neumonía de adquisición hospitalaria, neumonía asociada a ventilación mecánica (NAH, NNAVM) se recomienda asociar colistimetato sódico iv + colistimetato inhalado.

En traqueobronquitis aislada podría utilizarse sólo colistimetato inhalado.

- Paciente en shock séptico-sepsis grave: Hasta resultados microbiológicos: tigeciclina o colistimetato sódico asociado a amikacina (50% posibilidad de infección polimicrobiana).

Duración media del tratamiento: 7- 10 días.

### 4. Desescalado del tratamiento empírico

Es preciso ajustar el tratamiento empírico al resultado del antibiograma y controlar la posible aparición de efectos adversos

En la ITU y en la infección de otra localización más allá de las 48-72 horas, la monoterapia ofrece resultados similares a la terapia combinada por lo que puede retirarse el fármaco más tóxico o de más amplio espectro.

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 12 de 14

Fecha 27-6-2018

### 5. Posología de los antimicrobianos:

Antimicrobiano	Dosis estándar	Dosis en infecciones graves o sensibilidad reducida	Ajuste de dosis en insuficiencia renal
<b>Ertapenem</b>	1 g/24 h	1 g/12 h	No requiere ajuste si ClCr>30 mL/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>Meropenem</b>	1-2 g/8 h	<u>Dosis de choque:</u> 1-2 g en 30 minutos y continuar con 2 g/8 h en perfusión extendida (3-4 horas)	ClCr>26 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : misma dosis cada 12 horas Clcr 10-25 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : mitad de dosis cada 12 h ClCr<10 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : mitad de dosis cada 24 h
<b>Piperacilina/tazobactam</b>	4/0,5 g/ 8 h	<u>Dosis de choque:</u> 4/0,5 g en 30 minutos y continuar con 4/0,5 g/ 8 h en perfusión extendida (3-4 horas)	ClCr<20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : 4/0,5 g/12 horas
<b>Tigeciclina</b>	<u>Dosis choque:</u> 100 mg/12 h (1 día). <u>Dosis mantenimiento:</u> 50mg/12 h	<u>Dosis choque:</u> 200 mg/12 h (1 día). <u>Dosis mantenimiento:</u> 100 mg/12 h	No requiere ajuste de dosis ni en insuficiencia renal ni en hemodiálisis
<b>Amikacina</b>	15-20 mg/kg/día	25-30 mg/kg/día	Se recomienda la monitorización farmacocinética para ajustar dosis
<b>Ceftolozano/tazobactam</b>	1/0,5 g/8 h en perfusión de 1 hora	1/0,5 o 2/1 g (en neumonía)/8 h en perfusión extendida 3-4 horas	ClCr 30-50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : 500/250 mg/8 h ClCr 15-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : 250/125 mg/8 h <u>Hemodiálisis:</u> dosis de carga de 500/250 mg, seguida 100 mg/50 mg/ 8 h (los días de hemodiálisis, se debe administrar la dosis lo antes posible después de finalizar la hemodiálisis)
<b>Ceftazidima/avibactam</b>	2/0,5 g/ 8 h en perfusión de 2 horas	2/0,5 g/ 8 h en perfusión extendida 3-4 horas	ClCr 31-50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : 1/0,25 g/8 h ClCr 16-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : 0,75 g/0,1875 g/ 12 h ClCr 6-15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 13 de 14

Fecha 27-6-2018

			0,75 g/0,1875 g/ 24 h Hemodiálisis: 0,75 g/0,1875 g/48 h (después de HD)
<b>Colistimetato sódico</b>	<u>Dosis choque IV</u> 9 MUI, continuar a las 24 h con 4,5 millones /12 h <u>Dosis inhalada:</u> 1-2 MUI dos o tres veces al día (máx. 6 MUI/día)	<u>Dosis choque IV:</u> 9 MUI, continuar a las 24 h con 4,5 millones /12 h  <u>Dosis inhalada:</u> 2 MUI dos o tres veces al día (máx. 6 MUI/día)	<u>Dosis choque:</u> 9 MUI <u>Dosis mantenimiento diaria:</u> Css x (1,5 x ClCr+30)/30 Si ClCr<10 mL/min/1,73 m2 en 2 administraciones. Si ClCr>10 mL/min/1,73 m2 en 2-3 administraciones.  <i>Por vía inhalatoria no se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal</i>

\*Css: concentración plasmática objetivo de colistina en estado estacionario. Depende de la CMI, de la gravedad y de la localización de la infección y oscila entre 2,5-4 mg/L.

### 6. Bibliografía

1. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Aproximación terapéutica empírica a la infección por gram negativos. Valor de los factores de riesgo. Rev Esp Quimioterp 2016; 29 (Suppl 1): 26-30.
2. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gram negativas multirresistentes: enterobacterias, P.aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gram negativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31(6): 402-409.
3. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, Horcajada JP, López-Cerero L, Martínez JA, Molina J, Montero M, Paño-Pardo JR, Pascual A, Peña C, Pintado V, Retamar P, Tomás M, Borges-Sa M, Garnacho-Montero J, Bou G; Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical

## Protocolo de tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes

Página 14 de 14

Fecha 27-6-2018

Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 May;33(5):337.e1-337.e21.

4. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E y Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2017. ISBN: 978-84-88825-23-0
5. Ortega-García MP, Abril-López de Medrano V, Gimeno-Cardona C. Cambio en la dosificación de colistimetato sódico en el paciente crítico. *Rev Esp Quimioter* 2016; 29(1):53-54.
6. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, Bou G, González Del Castillo J, Maseda E, Azanza JR, Pasquau J, García-Vidal C, Reguera JM, Sousa D, Gómez J, Montejo M, Borges M, Torres A, Alvarez-Lerma F, Salavert M, Zaragoza R, Oliver A. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter*. 2018 Feb;31(1):78-100.
7. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Feb 14;31(2)