



Superbacterias

Alternativas de tratamiento para BGN multirresistentes



WANDA CORNISTEIN
MEDICA INFECTOLOGA HGACA
JEFA DE CONTROL DE INFECCIONES HUA
MIEMBRO SADI Y SATI
DIRECTORA CARRERA DE ESPECIALISTA UBA



Conflictos de interés

Advasory Board

MSD, Pfizer



Realmente ¿las superbacterias son superbacterias?

SUPERMAN



agua, tierra y

superhumanas
Humanidad
**Vulnerable a la
KRYPTONITA**

nigos

, super-velocidad,
super-oído



SUPERBACTERIAS

Sobreviven en superficies diferentes
agua

Usa
hum

Se a
inte

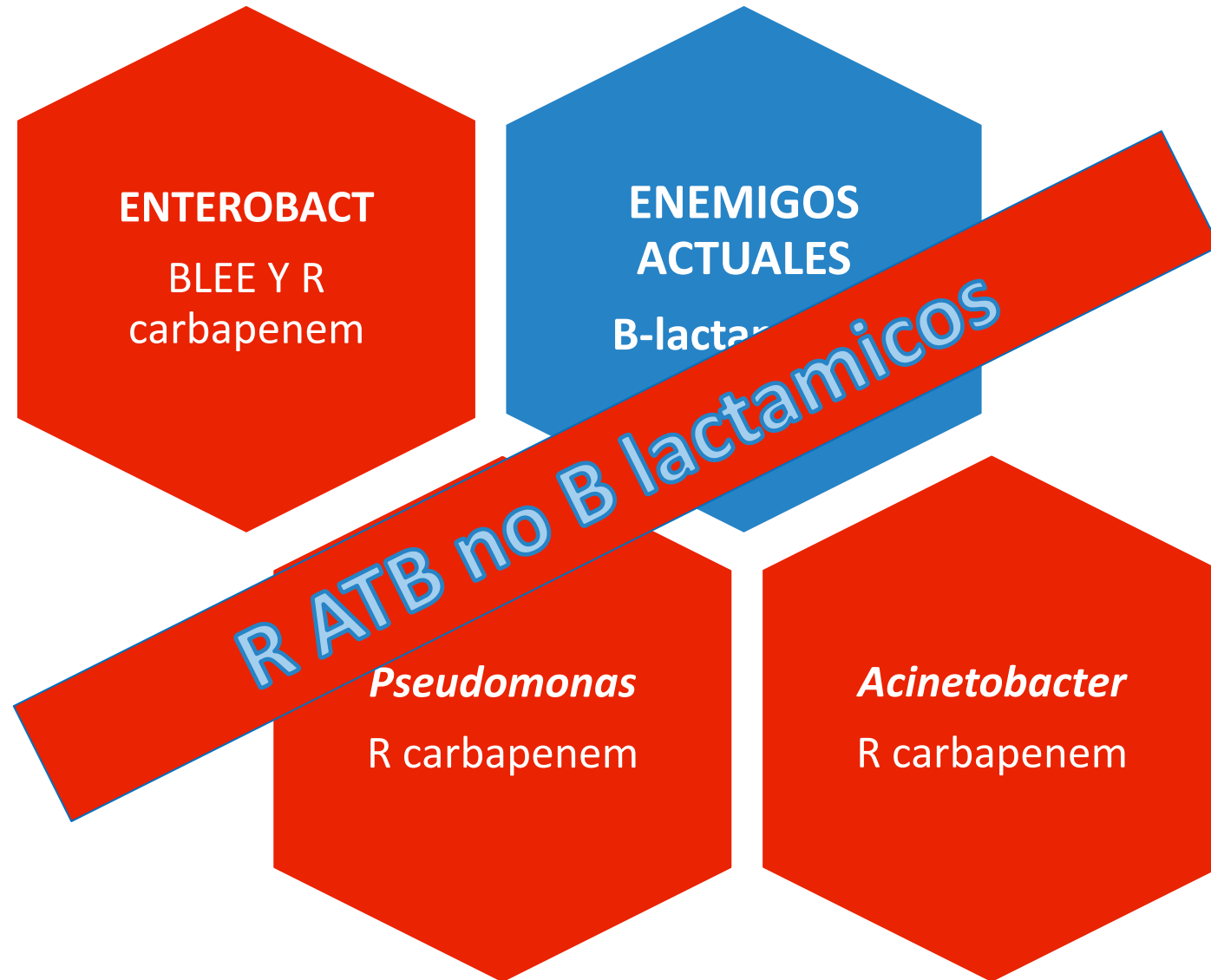


a la

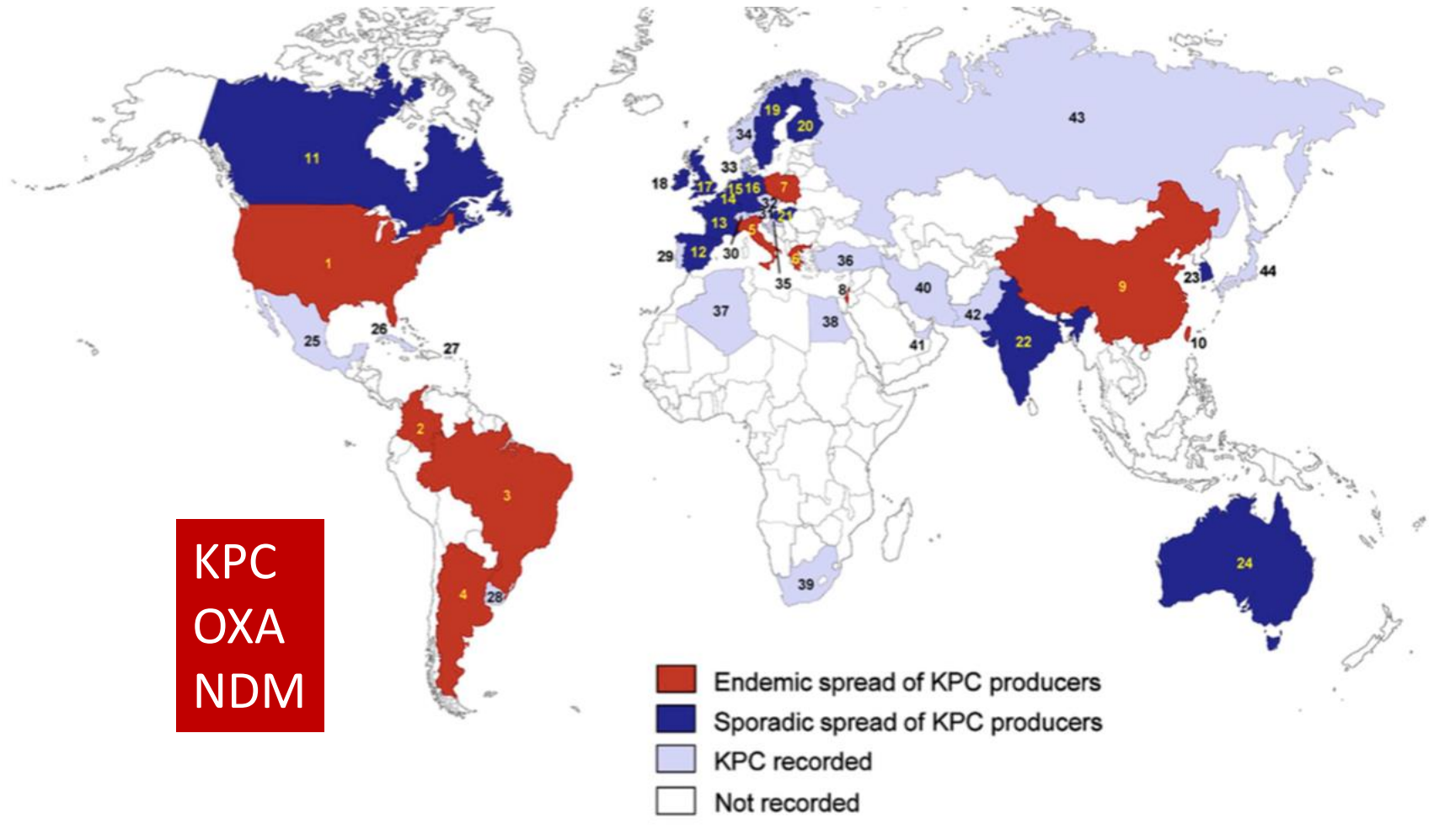
Mecanismos de resistencia: AIMPc,
BLEA, BLEE, KPC, impermeabilidad,
eflujo, etc. **Vulnerables a los
ANTIBIOTICOS???**

Agenda

- 1) Breve resumen de las superbacterias
- 2) Impacto de las infecciones por BGN multirresistentes
- 3) Opciones terapéuticas presentes y futuras



Diseminación Mundial de KPC



Impacto de las infecciones por BGNMR

Mortalidad por KPC

Pacientes con bacteremia por KPC CIM mero ≥ 16 mg/L presentaron 4 veces más riesgo de morir ⁽¹⁾

Revisión sistemática y metaanálisis: 62 trabajos (4701 ptes, 2462 con KPC R carbapenem) ⁽²⁾

- Mayor mortalidad (42% vs 21%) **principalmente para ptes con bacteremia, ingreso a UTI y TOS**

Bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* R carbapenem (CIM ≥ 64 mg/L) y R colistin ⁽³⁾

- Mortalidad cruda a 30 días: 30.8% (43.8% en ptes con monoterapia y 25% en tto combinado)
- Mayor mortalidad en ptes con shock séptico (OR 6.03) y admisión a UTI (OR 2.87)

Aumento de costos

- Promedio para bacteremia por MOR € 15.526 – 29.186

Opciones Terapéuticas

Viejas

Colistin
Aminoglucósidos

Fosfomicina

Tradicionales con diferente administración, dosis o asociación

Meropenem
Tigeciclina

Doble carbapenem

Nuevas

Cefta – avibactam
Ceftolozano – tazobactam
Aztreonam - avibactam

Imipenem – relebactam
Meropenem-varbobaactam
Cefepime-zidebactam
cefiderocol

¿Qué aprendimos?

☐ KPC

- ☐ Infecciones severas tto combinado con dos o mas drogas activas.
- ☐ Incluir meropenem si CIM ≤ 8 m /L
Respuesta clínica a pesar del fenotipo de resistencia
- ☐ Monoterapia en ITU

☐ Aba

- ☐ Monoterapia con colistin

☐ Pae

- ☐ Sorprendernos
- ☐ No necesitamos tto combinado

Meropenem ¿Cuándo y cómo usarlos?

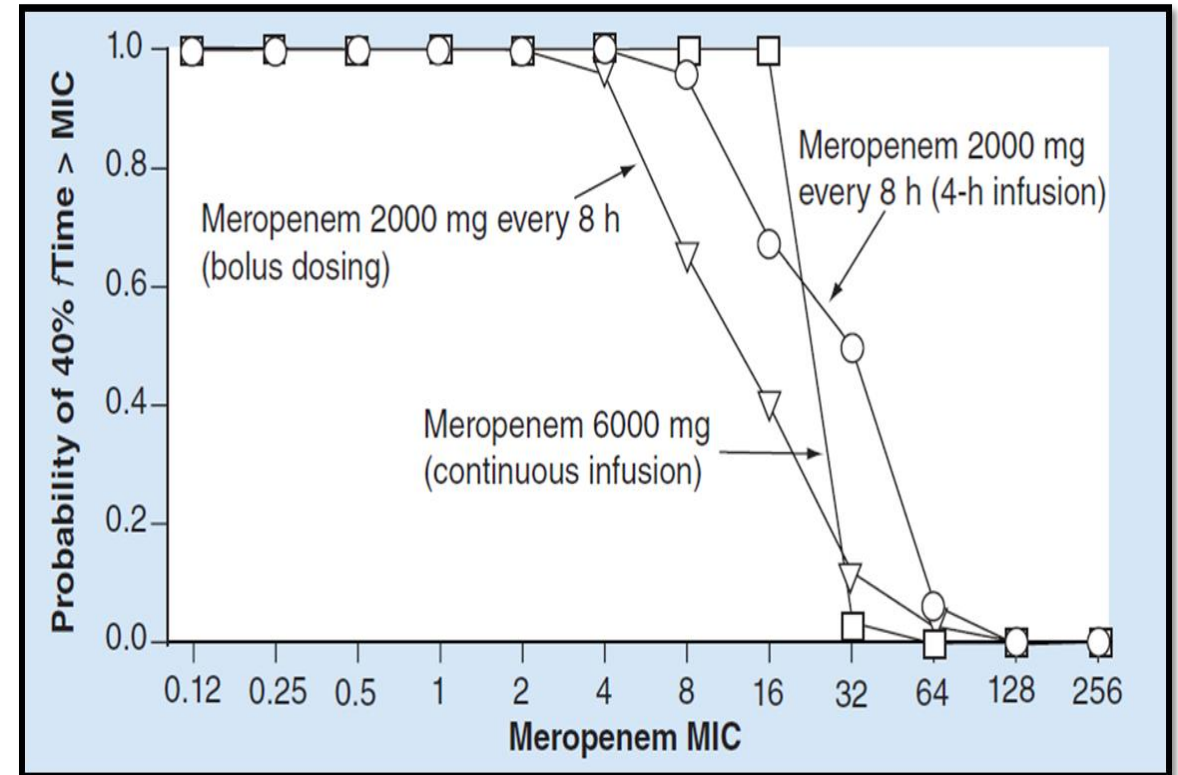
TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN BLEE

INFECCIONES SEVERAS POR KPC

MEROPENEM* + 1-2 agentes activos

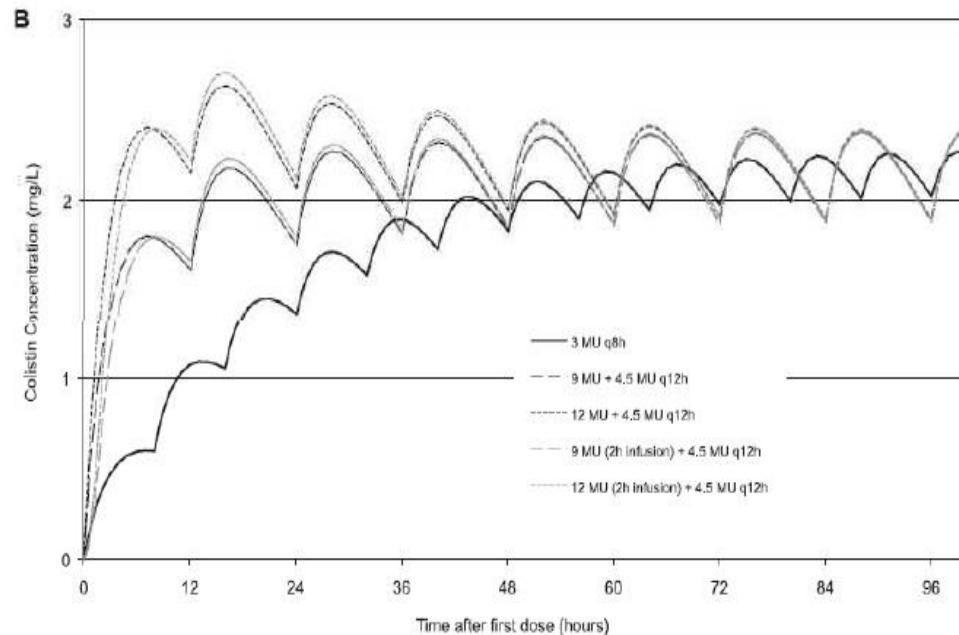
*Recomendado si la CIM meropenem ≤ 8 mg/l
Agentes activos: colistin, tige, amika, fosfo

Meropenem en infusión prolongada



Colistin

Dosis de carga



Dosis de Mantenimiento

❖ DC 9 millones de MU: Colistín 4 mg/Kg= 300 mg = 3 ampollas

❖ DM 4,5 millones de MU /12 horas: 150 mg c/ 12 hs

❖ Clearance > 50 ml/min

Clinical Infectious Diseases 2012;54(12):1720–6

Dificultades

- Sensibilidad in vitro
- Dosaje
- Nefrotoxicidad

Fosfomicina

Opción tratamiento combinado BGN MR

- Antibiótico bactericida que interfiere con la síntesis de la pared celular de cocos + y BGN
- Combinado mejora la sobrevida de los pacientes infectados con KPC¹

Alta Biodisponibilidad y distribución en tejidos

- Tej blandos, pulmón, hueso, vejiga, próstata, LCR
- Alta concentración plasmática
- 95% de eliminación renal en forma activa

Desarrollo rápido de resistencia

- alteraciones del sistema de transporte a través de la pared celular, alteración de la diana, y raramente rotura enzimática de su anillo.

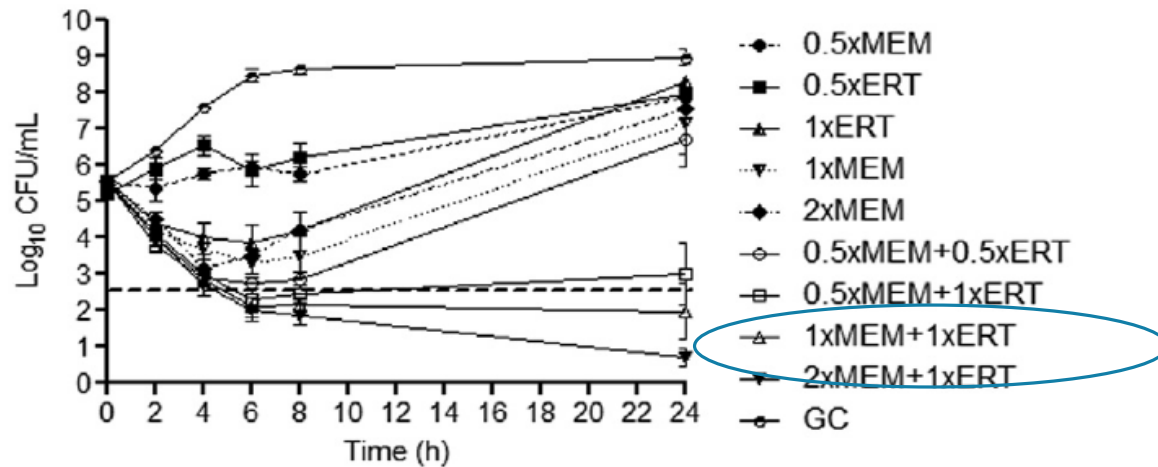
Tigeciclina

- Aprobada para IPPBc e IIAC – mayor **uso off label**
- **Baja concentración plasmática**
- **Evitar la monoterapia** cuando sea posible
- No utilizar en infección urinaria
- Dificultades para establecer la **dosis optima** en ptes con shock séptico, NAV o Enterobacterias con CIM > 1 mg/L
 - Se sugiere aumentar la dosis de carga a 200 mg y luego 100 mg cada 12 hs

Tratamiento con dos carbapenemes

Estudios in vitro

Sustratos competitivos para las β lactamasas



Todas las cepas tuvieron CIM mero ≥ 16

El 78.6% de las cepas presentaron sinergia (12/14)

20 cepas R cabapenems CIM >32 mg/L

Ninguna combinación fue antagónica

KPC se observó sinergia con
Imi/erta (5/8), imi / dori (4/8),
mero/doripenem (3/8)
erta/doripenem (3/8)

OXA-48 sinergia con imipenem/ertapenem e
imipenem/meropenem (2/2)

No se observó sinergia para NDM-1 y NDM-1
+ OXA-48.



Nuevas Drogas

B LACTAMICOS / IBL

Nuevos IBL (avibactam, relebactam, varbobaactam) inhiben KPC
Avibactam inhibe OXA 48

	ESBL	AMPC	carbapenemasa			Pseudo spp	Acinetobacter	Fase	Lab
			KPC	OXA-48	MBL				
Ceftolozane/ tazobactam	+	-	-	-	-	++	-	FDA y EU	MSD
Ceftacidima/ avibactam	++	++	++	+	-	+	-	FDA y EU	Pfizer
Aztreonam/ avibactam	++	++	++	+	++	+	-	2	Pfizer
Imipenem/ Relebactam	++	++	++	-	-	+	-	3	MSD
Meropenem/ varbobaactam	++	++	++	-	-	+	-	3	TMC
Cefepime/ zidebactam	++	++	++	++	++	++	-	2	WCK
Cefiderocol (S49266)	++	++	++	++	++	++	+	3	SHIONOGI

Ceftolozano tazobactam (Zerbaxa®)

CFL anti *Pseudomonas* muy potente
(ceftazidima mejorada)

Eficaz frente BLEE y
AmpC de PAE

ITUc (fase III)
Superior a levofloxacina

IIAc (fase III)
Cefto-tazo + metronidazol
No inferior a meropenem

Tratamiento empírico para Pae
Reemplazo carbapenem para
BLEE

Ceftazidima avibactam (Avycaz[®])

Avibactam inhibidor no b-lactámico reversible

Activo frente a AmpC (clase C),
BLEE, KPC y OXA 48
No NDM

ITUc (fase II)
Cefta-avi vs imipenem
Cura microbiol similar

IIAc (fase II)
cefta-avi + metronidazol vs meropenem
Respuesta clínica 91.2% vs 93.4%

Potente frente a ECP
Evaluar rol en Bacteremia
VAP/NIH
Emergencia de Resistencia

Estudio multicéntrico ceftazidime/avibactam para el tratamiento de CRE

Estudio retrospectivo 60 ptes

Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* KPC

De las cepas testeadas (36/60)

- 97% fueron sensibles a Cefta-avibactam

No hubo diferencias en la mortalidad

- Ptes tratados con monoterapia vs combinado
- Con o sin bacteremia

Parameter	Patients, n/N (%)		
	In-hospital mortality	Microbiologic Cure	Clinical Success
Overall population	19/60 (32)	39/60 (65)	32/60 (53)
Concomitant therapy	9/27 (33)	17/27 (63)	17/27 (63)
Monotherapy	10/33 (30)	22/33 (67)	15/33 (45)
	P=1.0	P= 0.2	P=0.79
ICU	16/35 (46)	18/35 (51)	16/35 (46)
Non-ICU	3/25 (12)	21/25 (84)	16/25 (64)
	P=0.01	P=0.013	P=0.196
Renal dose adjustment	14/33 (42)	18/33 (55)	19/33 (58)
No renal dose adjustment	5/27 (19)	21/27 (78)	13/27 (48)
	P=0.057	P=0.1	P=0.604
Infection Type			
Bacteremia	9/23 (39)	19/23 (82)	14/23 (61)
Urinary tract	2/17 (12)	7/17 (41)	15/17 (88)
Pneumonia	9/16 (56)	7/16 (44)	9/16 (56)
Wound	2/8 (25)	3/8 (38)	5/8 (63)
Intra-abdominal	1/4 (25)	3/4 (75)	3/4 (75)
Bone/joint	1/2 (50)	1/2 (50)	0/2 (0)

Aztreonam-avibactam

Activo frente a todas las
carbapenemasas

No es activo frente a *Acinetobacter
baumanni*

Estudios fase II
Sensibilidad in vitro

Imipenem-cilastatina-relebactam

Relebactam similar a avibactam
inhibidor reversible de β lactamasas

Activo AmpC, BLEE y KPC
NO MBL y OXA 48

ITUc (fase II)
Relebactam a diferentes dosis vs
imipenem
Igual eficacia (1)

IIAc (fase II)
Relevactam a diferentes dosis vs
imipenem
Igual eficacia (2)

Fase III HAP/VAP
Frente a PTZ

(1) Sims M et al. JAC 2017 Jun 1
(2) Lucasti C et al. AAC 2016, Sept 23 60 (10):6234

Meropenem-vaborbactam (RPX-7009)

Vaborbactam derivado del ácido borónico

Muy potente frente a KPC
OXA 48?

Infecciones severas (Fase III)
NIH, bacteremia por CRE

ITUc (fase III)
Frente a PTZ
Superior

Cefiderocol

CFL que se une al hierro y se transporta en forma activa al espacio periplásmico de los BGN

Pruebas de sensibilidad in vitro

Microorganismo	CIM 90
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.5 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5 mg/L
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 mg/L
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 mg/L
<i>Providencia stuartii</i>	0.5 mg/L

Finalizaron estudios en ITUc

Pendiente resultados con respecto a patógenos específicos y HAP/VAP

Plazomicina

Aminoglucósido mejorado

Sinergia b-lactámicos

Infecciones severas (Fase III)
NIH, NAV y bacteremia por ECP

UTIc (fase III)
Vs meropenem

BLEE	AmpC	KPC	OXA 48	MBL	PAE	ABA
++	++	++	++	++/-	++	+

Eravaciclina

Fluorociclina que no comparte los mecanismos de resistencia a las tetraciclinas (simil tige)

Formulaciones intravenosa y oral

cITU (fase III)
Eravaciclina vs levofloxacina
Fallo y esta en revisión de dosis

cIAI (fase III)
Eravaciclina vs ertapenem
No inferior

No es activo frente a
Pseudomonas spp

BLEE	AmpC	KPC	OXA 48	MBL	PAE	ABA
++	++	++	++	++	-	++

Resumen de las drogas próximas a llegar

Ceftolozane-tazobactam

- Tratamiento de infección probable o documentada por *Pseudomonas spp*
- Tratamiento para ITUc mono o polimicrobiana con sospecha de BLEE y/o *Pseudomonas spp*
- Tratamiento de IIAc con metronidazol
- Opción para el tto de infecciones por BLEE.

Ceftazidima-avibactam

- TEI monoterapia para ITU por MOR (BLEE, AmpC, KPC y Pae multiR)
- TEI con metronidazol para IIA polimicrobiana,
- Tratamiento de salvataje luego de fallo terapéutico con CFL 3 o infección documentada por BGN BLEE, AmpC o KPC.
- Tratamiento de infección probable o documentada por Pae

Conclusiones

Las superbacterias comparten muchas similitudes con Superman.

Los pacientes que las padecen se mueren más.

Debemos aprender a optimizar las drogas disponibles (carga, dosis, intervalos y administración).

Los datos disponibles de las drogas nuevas son limitados y muchas de ellas reflejan solo el aspecto microbiológico y PK , aún debe probarse la efectividad y seguridad.

Es fundamental la implementación de un Programa de optimización de uso de los antimicrobianos con el fin de preservar las drogas actuales y futuras.

Muchas gracias por
su atención



