



Guías de tratamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC

Dra. Daniela Paciel

Asistente de Cátedra Enfermedades Infecciosas



29 de julio 2011- Montevideo, Uruguay

Autores

- Prof. Agdo. Dra. Gloria Rieppi
- Ex Prof.Adj. Dra. María Buroni
- Prof. Agdo. Dr. Julio Medina
- Asist. Dra. Daniela Paciel

Secciones

- Introducción
- Planes sugeridos
- Reseña de fármacos sugeridos
- Bibliografía

Elaboración

- ✓ **Primera etapa:** Documento Inicial
 - ✓ Búsqueda sistemática
 - ✓ Reuniones programadas
 - ✓ Asesoría microbiológica
 - ✓ Presentación Propuesta de Guías
- ✓ **Segunda etapa:** Documento final
 - ✓ Recepción de sugerencias
 - ✓ Discusión y reformulación de Guías
 - ✓ Difusión consenso final

Fundamentación

- Emergencia de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes
- *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC es la más frecuentemente aislada.
- Resistente a *casi* todos los antibióticos disponibles
- Asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad
- Factores de riesgo: LOS prolongada, pacientes críticos, ARM
- 2001 aparición de KPC carácter endémico y epidémico (Clona KPC2 ST258)
- Importancia por capacidad de transmitir resistencia frente a *todos* los B lactámicos
- Las medidas de control para limitar los casos son fundamentales: USO RACIONAL DE ATB

Mouloudi E et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Dec;31(12):1250-6

Y. Carmeli y cols., *Clinical Microbiology and Infection*, 16: 102–111, 2010

Pasteran F. y cols., *Emerging Infectious Diseases*, 14(7):1178-80; 2008

Gasink L et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 December ; 30(12): 1180–1185

Souli M. y cols., *Clinical Infectious Diseases*, 50:364–73, 2010

Schwaber MJ et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1028–1033

CDC Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*,

MMWR, 58(10): 256-60; 2009

Situación en Uruguay



>15.04.2011 COMUNICADO DEL MSP

http://www.msp.gub.uy/ucepidemiologia_5067_1.html

... En Uruguay se han identificado los primeros aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC y con resistencia a Colistina...

...Estos aislamientos se han limitado a dos pacientes en una unidad de cuidados intensivos de adultos y ya fueron implementadas las medidas de control necesarias...

> 16.04.2011 CAUSAABIERTA “Bacteria multirresistente en Uruguay: dos pacientes graves”

> 19.04.2011 El espectador.com “Uruguay alerta por presencia de bacteria multirresistente”

> 23/04/2011 Diario el País Nacional “Controlarán uso de antibiótico contra KPC, Buscan mantener su eficacia contra la bacteria resistente”

> 04/05/2011 diari el País Nacional “Falleció paciente afectado por KPC . Consideran que "está cerrado" el ciclo epidemiológico”

Montevideo, 1 de noviembre de 2010

COMUNICADO AL CUERPO MÉDICO Y PERSONAL DE SALUD

Frente a la aparición de casos de Klebsiella productora de carbapenemasa y su actual diseminación regional, el Ministerio de Salud Pública pone en conocimiento del equipo de salud que:

- 1- Desde el año 2006 se identificaron bacilos Gram Negativos circulando en Argentina y Brasil que presentan la enzima carbapenemasa, que determina una muy extensa resistencia a múltiples antibióticos.*
- 2- En Uruguay no se han detectado estas cepas, si bien es posible que lleguen provenientes de estos países.*
- 3- La nueva enzima carbapenemasa que se aísla en diferentes especies de Bacilos Gram Negativos en la India y en Pakistán, se ha extendido en algunos países de Europa (Inglaterra, Suecia y Bélgica) y en algunas ciudades de EEUU, pero que no se ha demostrado su presencia en la región.*
- 4- Afecta a poblaciones con comorbilidades graves previas, y son de circulación restringida intrahospitalaria.*
- 5- El MSP, a través del Comité de Infecciones Intra Hospitalarias, ha elaborado directivas para las instituciones de salud, sobre el manejo de caso y medias de aislamiento.*
- 6- El Departamento de Laboratorios de Salud Pública exhorta a todos los laboratorios del país a enviar a ese laboratorio toda cepa de Klesbiella resistente a carbapenemasa y les recuerda acerca de la obligatoriedad de la notificación oportuna.*

Tratamientos

- Basados en la susceptibilidad a carbapenemes
- Basados en foco, en toxicidad, en pK/pD
- Terapia combinada
- Drogas nuevas, drogas viejas
- Efectos adversos
- Series de casos, retrospectivos, nivel de evidencia??

Pournaras S et al. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010; 48 (7): 2601–2604.

Nordmann P et al. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:228–236

Weisenberg SA et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 233–5.

Lee J et al. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1611–2.

Carmeli Y et al. *Clin Microbiol Infect* 2010 Feb;16(2):102-11

Grupos de tratamiento

- Cepas con susceptibilidad disminuida a carbapenemes
- Cepas resistentes a carbapenemes
- Cepas resistentes a colistín

Fármacos a emplear

- Carbapenemes
- Colistin
- Aminoglucósidos
- Rifampicina
- Fosfomicina
- Tigeciclina

Deresinski S et al. F1000 Medicine Reports 2009, 1:79 .

<http://F1000.com/Reports/Medicine/content/1/79>

Rahal J . CID 2009; 49:S4–10

Hirsch EB et al. J Antimicrob Chemother. doi:10.1093/jac/dkq108

Colistin

- Fármaco policationico, actúa sobre la membrana externa de Gram negativos : lisis celular y actividades antiendotoxina
- Necesidad de optimizar las dosis: la tasa AUC/CIM ha sido el mejor parámetro asociado a eficacia, la toxicidad a colistin es concentración y tiempo dependiente, efecto inóculo
- En la infección grave no es conveniente emplear al colistin como monodroga: la presencia de heteroresistencia no se ve reflejada en la CIM.
- Evaluar riesgo/beneficio de la administración en pacientes con hipoalbuminemia, y medicación concomitante (AINE y aminoglucósidos) que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad por colistin

Lim LM et al. *Pharmacotherapy* 2010; 30(12):1279-1291

Luke S et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (4): 287 – 296.

Nation RL., Li J. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(6): 535-543.

Plachouras D et al *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; 53(8):3430-3436

Pérez-Pedrero MJ et al. *Med. Intensiva* 2011; 35(4):226-231

- Administrar dosis carga de colistin de 300 a 400 mg (en SF en 15 - 60 minutos) y luego 300 a 450 mg por día. El intervalo entre dosis no debe ser mayor a 12 horas
- La colistina nebulizada se debe asociar al tratamiento endovenoso en el tratamiento de BGN sensibles a colistin. Dos problemas: el sistema de nebulización hay que estudiarlo ya que no todos son efectivos y las dosis empleadas varían en la literatura. Además se desconoce si cuanto del CMS se transforma en colistin en el líquido endocanalicular. Se propone 50 mg (ó 1.500.000 UI) cada 8 hrs.
- La colistina nebulizada solo debe ser empleada como única droga en la TBP ó en asociación con la droga intravenosa.

Lim LM et al. *Pharmacotherapy* 2010; 30(12):1279-1291

Luke S et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (4): 287 – 296.

Nation RL., Li J. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(6): 535-543.

Plachouras D et al *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; 53(8):3430-3436

Pérez-Pedrero MJ et al. *Med. Intensiva* 2011; 35(4):226-231

- El empleo de colistin en infecciones del SNC: empleo en dosis de 3.5 a 10 mg cada 12 a 24 hrs y 5 – 20 mg/día intraventricular. Los tiempos variables
- No establecida la dosificación en la insuficiencia renal.
Cl Cr < de 50 ml/min: 70-75 mg cada 8 horas ó 100 – 150 mg c/12 horas (con dosis carga previa). Dar dosis adicional post HD.
- Duración del tratamiento: 12 – 14 días. La posibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistente a colistin y la emergencia de MO intrínsecamente resistentes (*Proteus*, *Serratia*) es posible.
- Uso: cuando se aísla una cepa de BGN MR solo sensible a colistin o empírico en shock séptico cuando es posible que sea debida a MO resistentes (epidemiología de la UCI, NAV previa o empleo de carbapenems por más de 10 días previamente).

Lim LM et al. Pharmacotherapy 2010; 30(12):1279-1291

Luke S et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29 (4): 287 – 296.

Nation RL., Li J. Curr Opin Infect Dis 2009; 22(6): 535-543.

Plachouras D et al Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009; 53(8):3430-3436

Pérez-Pedrero MJ et al. Med. Intensiva 2011; 35(4):226-231

Colistin sulfato (uso enteral y tópico)

Colistin metasulfonato sódico (CMS): via parenteral

mg de “colistin actividad base”:

aprox. 2.67 mg de CMS por mg de colistin base.

Ej.: 3 mill UI equivale de CMS, lo cual equivale a 100 mg de colistin base.

Uruguay:

Equivalencias:

100 mg de colistin base = 3.000.000 en UI = 267 mg de CMS

150 mg de colistin base = 4.500.000 en UI = 400 mg de CMS

Dosis recomendadas actualmente por los Laboratorios y dosificación en el paciente crítico

Función renal normal:

Europa: 480 mg/día (8 mg/Kg/día) ó sea 3 mg/Kg/día ó 300 mg de colistín base

EEUU: 800 mg (13 mg/K/día) o sea 5 mg/Kg/día ó 450 mg de colistín base

Ajustar a función renal. Se elimina por HD. Administración luego de cada sesión de HD.

- Paciente crítico:
 - cambios en pK/pD
 - DMO
 - la droga se une a reactantes de fase aguda.
 - Sepsis mayor volumen de distribución y niveles séricos más bajos.
 - Distinta tasa de formación de colistin a partir de CMS.
 - La vida media de colistin sería de 14.4 hrs en el paciente crítico.

TIGECICLINA

- Semisintético. Familia nueva: Glicilciclinas. Derivado de la minociclina.
- Inhibe la síntesis proteica por unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano.
- Efecto post ATB . La optimización de su eficacia se logra con la relación AUC/MIC.
- No pasa la barrera hematoencefalica.
- Bacterioestático = NO utilizar como monoterapia en bacteriemias.
- No lo afectan los mecanismos de R de las tetraciclinas.
- Actividad frente a : Cocos + resistentes, *MDR A. baumannii*, *Enterobacteriaceae productoras de BLEES*, *K. pneumoniae productoras de MBP*, *S. maltophilia*..
- No efectiva frente a *Pseudomonas sp*

Falagas M et al..Current Drug Metabolism,2009,10:13-21.

Yahav D et al. J Antimicrob Chemother.2011 june 18.

Barbour A et al, J of Antimic Agents 2010 35:431-438.

Elman A. 2009; 49:271.

-Roberts L, Lipman J. Crit care med 2009;37: 840

TIGECICLINA

- Sinergismo descrito con rifampicina y amikacina y eventualmente sinergismo bactericida (con amikacina, colistin).
- Dosis recomendada: 100 mg carga y luego 50 mg iv cada 12 h diluida en SF o SG5%, pasar en 30-60 minutos.
- En falla hepática severa: dosis 100 mg carga, 25mg cada 12 hs.
- Efectos adversos: más frecuente náuseas y vómitos, pancreatitis.

Falagas M et al..Current Drug Metabolism,2009,10:13-21.

J Chemother. 2005 Aug;17 Suppl 1:12-22.

Pharmacotherapy 2007;27(7):980–987.

FOSFOMICINA

- Fosfomicin tromethamine
- Dosis única para ITU no complicada
- IV o IM.
- Inhibe a la enzima pyruvyl-transferasa, requerida para la síntesis de la pared celular
- Bactericida frente a G+ y G-. Con bajo potencial de resistencia cruzada con otras clases de ATB.
- Escasos y no graves efectos adversos.
- Sinergismo en combinación con betalactámicos frente a *Pseudomonas*.

Lancet Infect Dis. 2010 Jan;10(1):43-50.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 Feb;29(2):127-42

FOSFOMICINA

- Se considera resistente a MIC > 64 mg/L
- Buena concentración tisular, más en inflamación
- Dosis máxima: 8 g cada 8 horas.
- Coadministrada con B-lactámicos y aminoglucósidos.
- Se necesitan más estudios.

Clasificación según grado de resistencia a los antimicrobianos.

"Multirresistente" (MDR)

Patógeno resistente a por lo menos a 3 clases de antimicrobianos a la que habríamos esperado fuera susceptible.

"Extensamente resistente" (XDR)

Sólo quedan 1 o 2 opciones de antimicrobianos frente a los cuáles el microorganismo es susceptible

"Panresistente" (PDR).

Patógeno resistente a todos los agentes antimicrobianos comercialmente disponibles.

Paterson SD et al. Clin Infect Dis. 2007;45(9):1179-81.

Falagas M et al. Clin Infect Dis. 2008; 46(7):1121-2.

Inicialmente dos categorías de terapia combinada



- Cepa sensible a los dos ATB utilizados

- .Suma de efectos/ sinergia

- .Menor dosis (toxicidad)

- .Reducir la aparición de resistencias.

Cepa sensible a un solo ATB o a ninguno

- .Efecto aditivo o subaditivo en la actividad frente al microorganismo resistente

- .Prevención resistencia al fármaco activo?

- .Es lo que hay...

Characteristics of Meropenem Heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Clinical Isolates of *K. pneumoniae*^V

Spyros Pournaras,^{1*} Ioulia Kristo,¹ Georgia Vrioni,² Alexandros Ikonomidis,¹ Aggeliki Poulou,³ Dimitra Petropoulou,⁴ and Athanassios Tsakris²

Department of Microbiology, Medical School, University of Thessaly, Larissa,¹ Department of Microbiology, Medical School, University of Athens, Athens,² Department of Microbiology, Serres General Hospital, Serres,³ and Department of Microbiology, Saint Panteleimon General Hospital, Nicaea,⁴ Greece

Received 1 November 2009/Returned for modification 8 March 2010/Accepted 17 May 2010

Meropenem heteroresistance was investigated in six apparently meropenem-susceptible, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* (KPC-KP) clinical isolates, compared with that in carbapenemase-negative, meropenem-susceptible controls. In population analyses, the KPC-KP isolates grew at meropenem concentrations of 64 to 256 $\mu\text{g/ml}$. Heteroresistant colonies had significantly elevated expression of the *bla*_{KPC} gene compared with the native populations but did not retain heteroresistance when subcultured in drug-free media. Time-kill assays indicated that meropenem alone was not bactericidal against KPC-KP but efficiently killed the control strains.

Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections

Magdalena E. Sobieszczyk^{1*}, E. Yoko Furuya¹, Christine M. Hay², Preeti Pancholi³,

Background: The treatment of infections caused by multidrug-resistant (MDR) Gram-negative organisms poses a therapeutic challenge. The use of polymyxin B has been resurrected specifically for this purpose.

Patients and methods: We retrospectively reviewed the clinical and microbiological efficacy, and safety profile of polymyxin B in the treatment of MDR Gram-negative bacterial infections of the respiratory tract. Twenty-five critically ill patients received a total of 29 courses of polymyxin B administered in combination with another antimicrobial agent.

Results: Patients were treated with intravenous, and/or aerosolized polymyxin B. Mean duration of polymyxin B therapy was 19 days (range 2–57 days). End of treatment mortality was 21%, and overall mortality at discharge was 48%. Nephrotoxicity was observed in three patients (10%) and did not result in discontinuation of therapy.

Conclusions: Polymyxin B in combination with other antimicrobials can be considered a reasonable and safe treatment option for MDR Gram-negative respiratory tract infections in the setting of limited therapeutic options.

imipenem or meropenem	19 (65)
amikacin	8 (28)
tobramycin	3 (10)
cefepime	3 (10)
quinolone	2 (7)
ampicillin–sulbactam	3 (10)
aztreonam	1 (3)

Decreased Susceptibility to Polymyxin B during Treatment for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection[▽]

Jooyun Lee*

Gopi Patel

Shirish Huprikar

David P. Calfee

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine

Stephen G. Jenkins

Department of Pathology

Mount Sinai School of Medicine

Although polymyxin and tigecycline do not show a synergistic effect on *K. pneumoniae* in vitro (10), they are not antagonistic and may have an additive effect when used together (9). Of importance is that combination therapy may prevent the emergence of resistance in CRKP isolates. Further studies are needed to determine the clinical significance of our findings and to evaluate the in vivo efficacy of combination therapy with polymyxin and tigecycline for treatment of CRKP infection.

In Vitro Evaluation of Antibiotic Synergy for Polymyxin B-Resistant Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*^V

Azza Elemam,¹ Joseph Rahimian,¹ and Mehmet Doymaz^{2*}

Departments of Infectious Diseases¹ and Pathology/Laboratories,² Saint Vincent Medical Center, New York, New York 10011

Received 1 June 2010/Returned for modification 16 July 2010/Accepted 23 July 2010

Since carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains were first reported in North Carolina, these highly resistant organisms have been isolated with increasing frequency, especially in the New York City area. Polymyxin B is one of the few antimicrobials that retain reliable activity against these organisms. However, polymyxin B MICs are elevated against *K. pneumoniae* isolates with increasing frequency, leaving clinicians with few therapeutic options. We investigated several antimicrobial agents for potential synergy with polymyxin B against 12 clinical strains of carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. A broth microdilution assay using a 96-well plate was developed in which graded dilutions of polymyxin B and the study drug were incubated with resistant isolates in a checkerboard pattern. Polymyxin B was studied in combination with cefazolin, ceftriaxone, ceftipime, imipenem, gentamicin, tigecycline, doxycycline, and rifampin. All *K. pneumoniae* strains tested positive for *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) genes by real-time PCR and had elevated polymyxin B MIC values ranging from 16 to 128 µg/ml. Synergy was observed with the combination of polymyxin B and rifampin as well as with polymyxin B and doxycycline, resulting in at least a 4-fold decrease in the polymyxin B MIC. For both combinations, this effect occurred at physiologically achievable concentrations. Less pronounced synergy was noted with tigecycline and polymyxin B. No synergy was observed at physiologic concentrations with the other antimicrobials studied. These results suggest that rifampin, doxycycline, and tigecycline may be useful additions to polymyxin B in the treatment of infections caused by highly resistant carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. Further studies are warranted to determine if these *in vitro* findings translate into clinical efficacy.

In Vitro Double and Triple Bactericidal Activities of Doripenem, Polymyxin B, and Rifampin against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*[†]

Carl Urban,^{1,2*} Noriel Mariano,¹ and James J. Rahal^{1,3}

Infectious Disease Section, New York Hospital Queens, Flushing, New York,¹ and Departments of Microbiology² and Medicine,³ Weill Cornell Medical College, New York, New York

Received 14 December 2009/Returned for modification 12 February 2010/Accepted 28 March 2010

In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin were assessed against 20 carbapenem-resistant clinical isolates with different mechanisms of carbapenem resistance. Bactericidal activity was achieved in 90% of all bacteria assayed using combinations of polymyxin B, doripenem, and rifampin against five each of the carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli* isolates studied. Combinations with these antibacterials may provide a strategy for treatment of patients infected with such organisms.

Management of infections due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Stanley C Deresinski^{1,2*} and Patricia Schirmer^{1,3}

Addresses: ¹Division of Infectious Disease and Geographic Medicine, Department of Medicine, Stanford University, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305-5107, USA; ²2900 Whipple Avenue, Suite 115, Redwood City, CA 94062, USA; ³Department of Veterans Affairs, 38A Main Building, 116A (132), Palo Alto, CA 94304, USA

* Corresponding author: Stanley C Deresinski (polishmd@stanford.edu)

F1000 Medicine Reports 2009, 1:79 (doi:10.3410/MI-79)

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/legalcode>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. You may not use this work for commercial purposes.

The electronic version of this article is the complete one and can be found at: <http://F1000.com/Reports/Medicine/content/1/79>

Abstract

The emergence of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases in *K. pneumoniae* and other Gram-negative bacteria, usually on a background of multidrug resistance, has led to difficult therapeutic choices. Among available antibiotics, tigecycline and the polymyxins are the most frequently active against these organisms *in vitro*. Optimal therapy of infections due to these bacteria may involve maximization of antibiotic dose as well as their use in combination.

Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymyxin B and other agents

Simona Bratu, Pooja Tolaney, Usha Karumudi, John Quale, Mohamad Mooty, Satyen Nichani and David Landman*

Department of Medicine, SUNY Downstate Medical Center, 450 Clarkson Avenue, Box 77, Brooklyn, NY 11203, USA

Received 16 February 2005; returned 24 March 2005; revised 31 March 2005; accepted 26 April 2005

Objectives: To describe the molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY and assess the *in vitro* activity of various antibiotic combinations.

Methods: Clinical isolates with suspected carbapenem resistance were referred to the central research laboratory from August 2003 to June 2004. Isolates underwent MIC testing, ribotyping, and were analysed for the presence of KPC carbapenemases. Time–kill studies using various antibiotic(s) were performed on selected isolates.

Results: Ninety-six isolates were referred from 10 Brooklyn hospitals. All isolates were resistant to the carbapenems with most having MICs >32 mg/L. Few were susceptible to fluoroquinolones and cephalosporins; approximately half were susceptible to aminoglycosides, and 90% to polymyxin B. Two-thirds were susceptible to doxycycline, and all were considered susceptible to the investigational glycolcycycline antibiotic tigecycline. Virtually all possessed *bla*_{KPC}, and over 80% belonged to one ribotype. In time–kill studies involving 16 isolates, tigecycline demonstrated bacteriostatic activity and polymyxin B concentration-dependent bactericidal activity. The combination of polymyxin B at 0.5 × MIC plus rifampicin had synergic activity against 15/16 isolates, including two polymyxin-resistant strains. The combination of polymyxin B plus imipenem had synergic bactericidal activity against 10/16 isolates, but was antagonistic for three isolates.

Conclusions: Multiresistant *K. pneumoniae* with *bla*_{KPC} are present in multiple hospitals in New York City. The most consistently active agents *in vitro* were tigecycline and polymyxin B, particularly when the latter was combined with rifampicin. The clinical efficacy of these agents remains to be determined.

Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection

Elizabeth B. Hirsch^{1,2} and Vincent H. Tam^{1,2*}

Table 1. Selected antimicrobial susceptibility studies for agents with consistent *in vitro* activity against KPC-producing isolates

Agent	Susceptible (%)		
	Castanheira et al. ⁵⁵ (n=60)	Bratu et al. ⁵⁴ (n=96)	Bratu et al. ⁴ (n=62)
Tigecycline	100	100	NT
Tetracycline	66.7	66 ^a	32 ^a
Polymyxin B	93	91	73
Gentamicin	58.3	61	65
Amikacin	53.3	45	6

NT, not tested.

^aDoxycycline.

Guías para *Klebsiella pneumoniae* KPC

1) Cepas con sensibilidad disminuida a carbapenemes

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea (ATB, dosis, tiempo)	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
Neumonía asociada a los cuidados de la salud (incluye NAV)	Imipenem o (Meropenem) + Colistín	Imipenem o (Meropenem) + gentamicina o (AMK)	Se puede asociar colistin inhalado. La asociación con Rifampicina es optativa dependiendo de la gravedad del paciente. (Sería como tercer ATB)	Giamarellou H. International Journal of Antimicrobial Agents 36S (2010) S50-S54 Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. Clin Med Res 2006; 4: 138-46. M.J. Fresnadillo Martínez et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 2):53-64 Nordmann P, Cuzon G, Naas T. Lancet Infect Dis 2009, 9:228-36. Pournaras S et al. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, July 2010, p. 2601-2604 Vol. 48, No. 7 Lee J, et al. , JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, May 2009, p. 1611-1612 Vol. 47, No. 5 Weisenberg SA et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64:233-5 Rahal J. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:54-10 Carmeli Y et al. Clin Microbiol Infect. 2010;16:102-11. Deresinski SC, Schirmer P. F1000 Med Report s2009, 1:79 (doi: 10.3410/M1-79) Karabinis A et al. Clin Infect Dis. (2004) 38 (1):e7-e9
Traqueobronquitis asociada al ventilador	Colistín inhalado			Pérez-Pedrero MJ, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S. Med Intensiva. 2011;35(4):226-231 Michalopoulos A et al. Respir Med 2008, 102:407-12.
ITU complicada (no se incluye cistitis ni bacteriurias asintomáticas en embarazo)	Colistín + Fosfomicina	Colistín + gentamicina o (AMK) Colistín + Rifampicina		Giamarellou H. International Journal of Antimicrobial Agents 36S (2010) S50-S54 Falagas ME, Kastoris A, Kapaskelis A, Karageorgopoulos D. Lancet Infect Dis 2010; 10: 43-50. Falagas M, Giannopoulou K, Kokolakis G, Rafailidis P. Clin Infect Dis 2008; 46:1069-77.
Bacteriemias primarias	Imipenem o (Meropenem) + Colistín	Imipenem o (Meropenem) + gentamicina o (AMK)	Considerar Colistín + gentamicina o (AMK) si no hay respuesta	Giamarellou H. International Journal of Antimicrobial Agents 36S (2010) S50-S54 Falagas ME and Kasiakou S. Clinical Infectious Diseases 2005; 40:1333-41.
Bacteriemias asociadas a catéter	Imipenem o (Meropenem) + Colistín	Imipenem o (Meropenem) + gentamicina o (AMK)	Retirar catéter. Considerar Colistín + gentamicina o (AMK) si no hay respuesta	Souli M, Galani I, Antoniadou A, et al. An Clin Infect Dis 2010; 50:364-73.
EI	Imipenem o Meropenem + colistin			
Peritonitis	Imipenem o (Meropenem) + Tigeciclina	Tigeciclina + aminoglicósido o Imipenem o (Meropenem) + gentamicina o (AMK)		Curcio D et al. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 1383-1398 Giménez MJ et al. Rev Esp Quimioter 2009;22(1):48-56 Mulangi P, Pankey G. Tigecycline in Critical Care Crit Care Clin 24 (2008) 365-375.
SNC (Post NQ)	Meropenem + Colistín + (colistín o aminoglicósido intratecal)			Giamarellou H. International Journal of Antimicrobial Agents 36S (2010) S50-S54 Falagas ME and Kasiakou S. Clinical Infectious Diseases 2005; 40:1333-41.
Piel y partes blandas complicadas	Imipenem o (Meropenem) + Tigeciclina	Tigeciclina + aminoglicósido ó Imipenem o (Meropenem) + gentamicina o (AMK)		Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:567-70 Curcio D et al. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 1383-1398 Mulangi P, Pankey G. Tigecycline in Critical Care Crit Care Clin 24 (2008) 365-375
Osteoarticular	Imipenem o (Meropenem) + gentamicina o (AMK)	Imipenem o (Meropenem) + Tigeciclina ó Colistín	La asociación con Rifampicina es optativa (sería como tercer ATB)	

Cepas resistentes a meropenem e imipenem, sensibles a colistin/tigeciclina/fosfomicina

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea (ATB, dosis, tiempo)	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
Neumonía asociada a los cuidados de la salud (incluye NAV)	Colistin + gentamicina o (AMK) o Tigeciclina + gentamicina o (AMK) o Colistin + Tigeciclina	Se puede asociar colistin inhalado.	Con empiema fracasos con Tigeciclina y aumento de CIM. (Daly MW et al. <i>Pharmacotherapy</i> 2007; 27: 1052-7.) Disminución de suceptibilidad intratratamiento con colistin como monoterapia.	Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. <i>Clin Infect Dis</i> 2008; 46:567-70 Hirsch EB, Tam VH. <i>J Antimicrob Chemother.</i> doi:10.1093/jac/dkq108 Cybéle L. Abad, Anand Kumar, Nasia Safdar. <i>Critical Care Clinics</i> , Volume 27, Issue 2, Pages e1-e27 Curcio D et al. <i>Clinical Medicine: Therapeutics</i> 2009;1 1383-1398 Michalopoulo A et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2010; 16: 184-186 Michalopoulos A et al. <i>Crit Care Clin</i> 24 (2008) 377-391 Kanj SS, Kanafani Z. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2011;86(3):250-259 Wiskirchen d et al. <i>ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY</i> , Apr. 2011, p. 1420-1427 Diagn <i>Microbiol Infect Dis</i> 2009; 64: 233-5. <i>Pharmacotherapy</i> 2007; 27: 1052-7. <i>J Infect</i> 2009; 58: 213-9. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2009; 64: 1102-10. <i>J Clin Microbiol</i> 2009; 47: 1611-2.
Traqueobronquitis asociada al ventilador	Colistin inhalado			
ITU complicada (no se incluye cistitis ni bacteriurias asintomáticas en embarazo)	gentamicina o (AMK)+ Colistin	gentamicina o (AMK) + Fosfomicina Colistina + Fosfomicina (Considerar cualquiera de estas opciones si hay Insuf Renal)		Falagas ME, Kastoris A, Kapaskelis A, Karageorgopoulos D. <i>Lancet Infect Dis</i> 2010; 10: 43-50. Falagas M, Giannopoulou K, Kokolakis G, Rafailidis P. <i>Clin Infect Dis</i> 2008; 46:1069-77. Hirsch EB, Tam VH. <i>J Antimicrob Chemother.</i> doi:10.1093/jac/dkq108 Michalopoulo A et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2010; 16: 184-186.
Bacteriemias primarias	Colistin + gentamicina o (AMK)			<i>Karabinis A, Paramythiotou E. Clin Infect Dis</i> 2004;38:e7-9. <i>J Infect</i> 2009; 58: 213-9. Hirsch EB. Tam VH. <i>J Antimicrob Chemother.</i>
Bacteriemias asociadas a catéter	Colistin + gentamicina o (AMK)		Retirar catéter.	Souli M, Galani I, Antoniadou A, et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2010; 50:364-73 Hirsch EB, Tam VH. <i>J Antimicrob Chemother.</i> doi:10.1093/jac/dkq108
EI	Colistin + gentamicina			Benenson S et al. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> (2009) 13, e295-e298
Peritonitis	Tigeciclina + gentamicina o (AMK)	Tigeciclina + colistin		Curcio D et al. <i>Clinical Medicine: Therapeutics</i> 2009;1 1383-1398 Giménez MJ et al. <i>Rev Esp Quimioter</i> 2009;22(1):48-56 Mulangi P, Pankey G. Tigecycline in Critical Care <i>Crit Care Clin</i> 24 (2008) 365-375
SNC	Colistin + (colistin o aminoglucosido intratecal)	Colistin + (Meropenem)		
Piel y partes blandas complicadas	Tigeciclina + gentamicina o (AMK)	Tigeciclina + colistin		Curcio D et al. <i>Clinical Medicine: Therapeutics</i> 2009;1 1383-1398 Giménez MJ et al. <i>Rev Esp Quimioter</i> 2009;22(1):48-56 Mulangi P, Pankey G. Tigecycline in Critical Care <i>Crit Care Clin</i> 24 (2008) 365-375
Osteoarticular	Tigeciclina + gentamicina o (AMK)	Colistin + gentamicina o (AMK)		

3) Cepas resistentes a Colistín

*Concepto de heterorresistencia.

*A veces la resistencia a colistín se acompaña de mayor sensibilidad a penicilinas, carbapenemes e incluso cefalosporinas (Samonis G et al. Clin Infect Dis. 2010; 50:1089-1091)

*Los planes propuestos son para utilizarse cuando existe resistencia a los otros antibióticos disponibles.

Tipo /Sitio de infección	Tratamiento de primera línea (ATB, dosis, tiempo)	Alternativas	Comentarios	Bibliografía
Neumonía asociada a los cuidados de la salud (incluye NAV)	Tigeciclina + colistín		Asociar amikacina inhalada	Falagas ME et al. / Drug Resistance Updates 13 (2010) 132-138 Urban C, Mariano N, Rahal J. Antimicrob Agents and Chemotherapy, June 2010, p. 2732-2734, Vol. 54, No. 6 Elemam A, et al. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Oct. 2010, p. 3558-3562 Vol. 48, No. 10 D.M. Livermore et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 37 (2011) 415-419 Bratu S et al. J Antimicrob Chemother (2005) 56, 128-132 Kanj SS, Kanafani Z. Mayo Clin Proc. 2011;86(3):250-259 Poudyal A et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 62, 1311-1318 Antoniadou1 A et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 59, 786-790 Zarkotou O et al. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, June 2010, p. 2271-2274
Traqueobronquitis asociada al ventilador	Amikacina inhalada			
ITU complicada (no se incluye cistitis ni bacteriurias asintomáticas en embarazo)	Fosfomicina + colistín o gentamicina o (AMK)			Endimiani A et al. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2010, p. 526-529 Vol. 54, No. 1 Michalopoulo A et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 184-186
Bacteriemias primarias				Michalopoulo A et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 184-186 Samonis G et al. Clin Infect Dis. 2010; 50:1089-1091
Bacteriemias asociadas a catéter				Michalopoulo A et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 184-186 Samonis G et al. Clin Infect Dis. 2010; 50:1089-1091
Peritonitis	Tigeciclina + gentamicina o (AMK)			
SNC	Colistín +			
Piel y partes blandas complicadas	Tigeciclina + gentamicina o (AMK)			
Osteoarticular	Tigeciclina + gentamicina o (AMK)			

Conclusiones

- Escasas opciones terapéuticas para BGN multiresistentes, particularmente para productores de KPC
- Combinaciones con actividad in vitro en casos de MDR/PDR.
- Faltan estudios in vivo, faltan estudios randomizados, faltan nuevas drogas
- ATB con pK/pD aún en estudio y particularmente tóxicos: balance riesgo – beneficio
- Comprar tiempo con los antibióticos que hay, reciclar...
- Estricta adherencia a guías
- Medidas de control de infección para prevenir la aparición de resistencia y la necesidad subsecuente de nuevos ATB.
- Presión sobre la industria farmacéutica.

GRACIAS.