



**PROA**  
summit



# Microorganismos multidrogo- resistentes y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en Bacilos Gram Negativos

Dr. Alfonso Guzmán Suárez  
Clínica Las Condes / Universidad Finis Terrae



Auspiciado por:



"Evento libre de humo."  
"Evento Carbono Neutral."





## Disclaimer

- El presente material médico-científico tiene fines educativos, y está dirigido exclusivamente a profesionales de la salud.
- Los conceptos emitidos aquí son responsabilidad del autor y no necesariamente representan las opiniones y recomendaciones de Pfizer.
- Presentación patrocinada por Pfizer.

# PROA *summit*



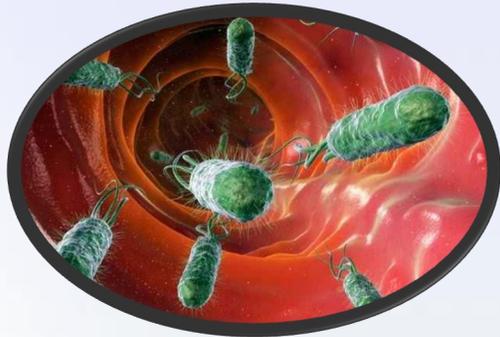
## MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

1. Introducción
2. Conceptos Fundamentales
3. Planteamiento del problema
4. El Origen
5. Opciones terapéuticas
6. Reflexiones finales

# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

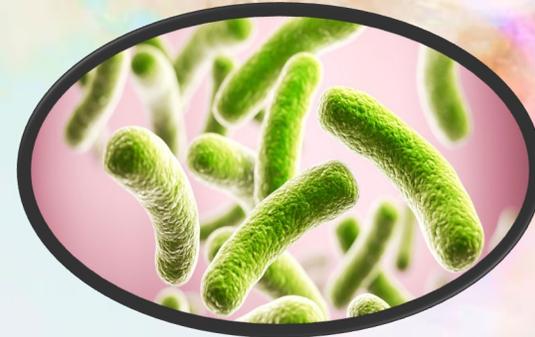


Bacilos Gram Negativos:



Enterobacteriales:

*Klebsiella, E. coli, Enterobacter*



BGN no fermentadores:

*Pseudomonas, Acinetobacter,  
Stenotrophomonas*

Opinión de experto

**MOMDR:** Microorganismo multidrogasresistentes

## MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN



Enterobacteriales:  
*Klebsiella, E. coli, Enterobacter*

IDENTIFICACIONES			
Microorganismo	Recuento de colonias		
#1: <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Mayor a 100.000 ufc/ml		

Antibiograma para #1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>			
Betalactamasa de espectro extendido: Positivo			
Antibiótico	Valor	Interpretación	Método
AMIKACINA	4 ug/mL	Sensible	VITEK
AMPICILINA/SULBACTAM	>= 32 ug/mL	Resistente	VITEK
BLEE		Positivo	VITEK
CEFEPIME	>= 32 ug/mL	Resistente	VITEK
CIPROFLOXACINO	>= 4 ug/mL	Resistente	VITEK
ERTAPENEM	>= 8 ug/mL	Resistente	VITEK
IMIPENEM	0.5 ug/mL	Sensible	VITEK
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	>= 128 ug/mL	Resistente	VITEK

OBSERVACIONES	
19/1/2022 12:26:18	BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.



BGN no fermentadores:  
*Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas*

LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA			
Estudio: Cultivo Aspirado Endotraqueal	Nº de muestra: 20031155A		
Tipo de Muestra: ASPIRADO ENDOTRAQUEAL	Fecha de orden: 09/08/2022		

IDENTIFICACIONES	
Microorganismo	Recuento de colonias
#1: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Carbapenemasa tipo KPC: Positivo	NO APLICA RECUESTO

Antibiograma para #1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Antibiótico	Valor	Interpretación	Método
AMIKACINA	4 ug/ml	Sensible	CIM
CEFEPIME	>= 32 ug/ml	Resistente	CIM
CEFTAZIDIMA	>= 64 ug/ml	Resistente	CIM
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM	8 ug/ml	Sensible	CIM
CIPROFLOXACINO	>= 4 ug/ml	Resistente	CIM
COLISTIN	1 ug/ml	Sensible	CIM
IMIPENEM	>= 16 ug/ml	Resistente	CIM
MEROPENEM	>= 16 ug/ml	Resistente	CIM

# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

**BLEE**

**AMPc**



**Equipo PROA**

**KPC**

**OXA-48**

**NDM/VIM**

## Aclarando la terminología y los conceptos



### 1.- B-lactamasas:

*B-lactamasas*  $\neq$  *BLEE*

### 2.- Resistencia a Carbapenémicos

*R. Carbapenémicos*  $\neq$  *Carbapenemasas*

### 3.- KPC

*KPC*  $\neq$  *Carbapenemasas*

### 4.- KPN

*KPN*  $\neq$  *KPC*

*Comencemos por hablar correctamente*

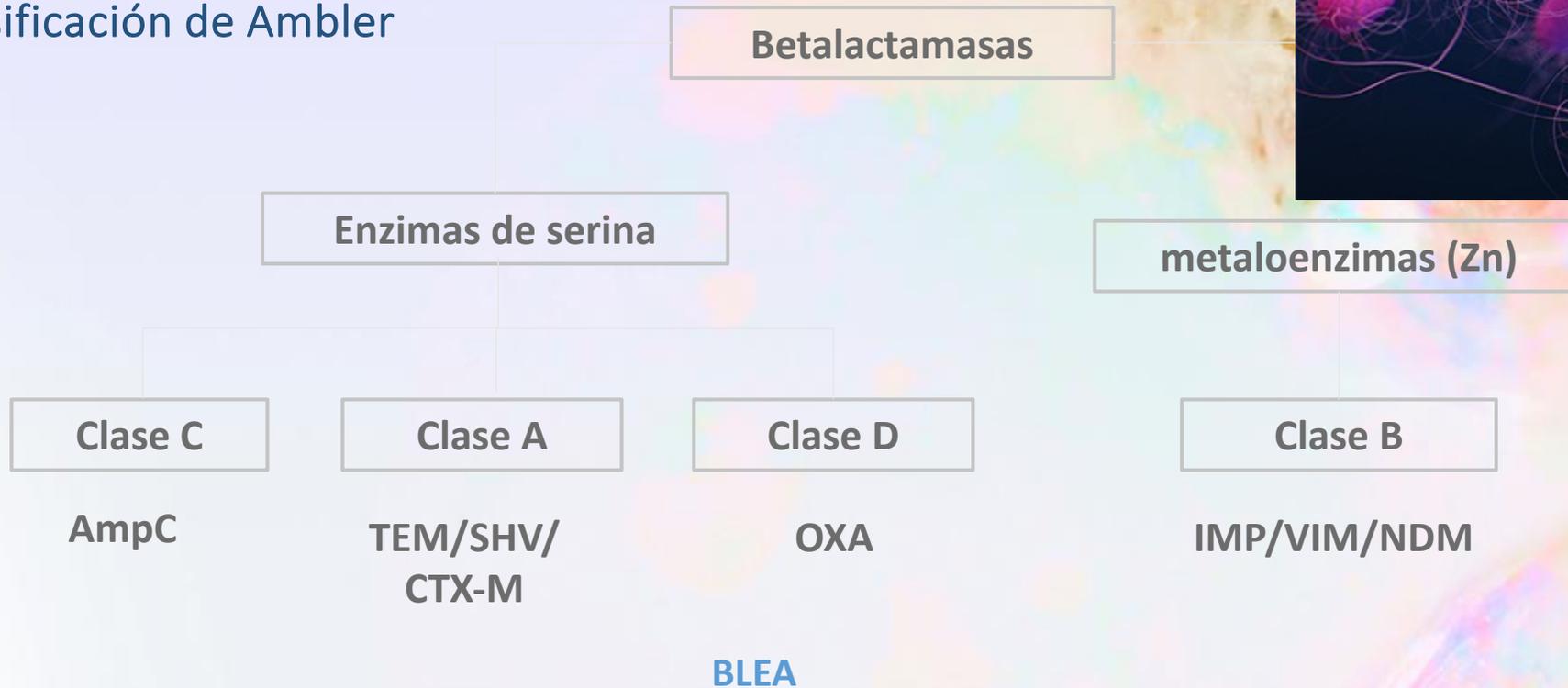
Opinión de experto



# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

## Aclarando la terminología y los conceptos

Clasificación de betalactamasas  
La clasificación de Ambler

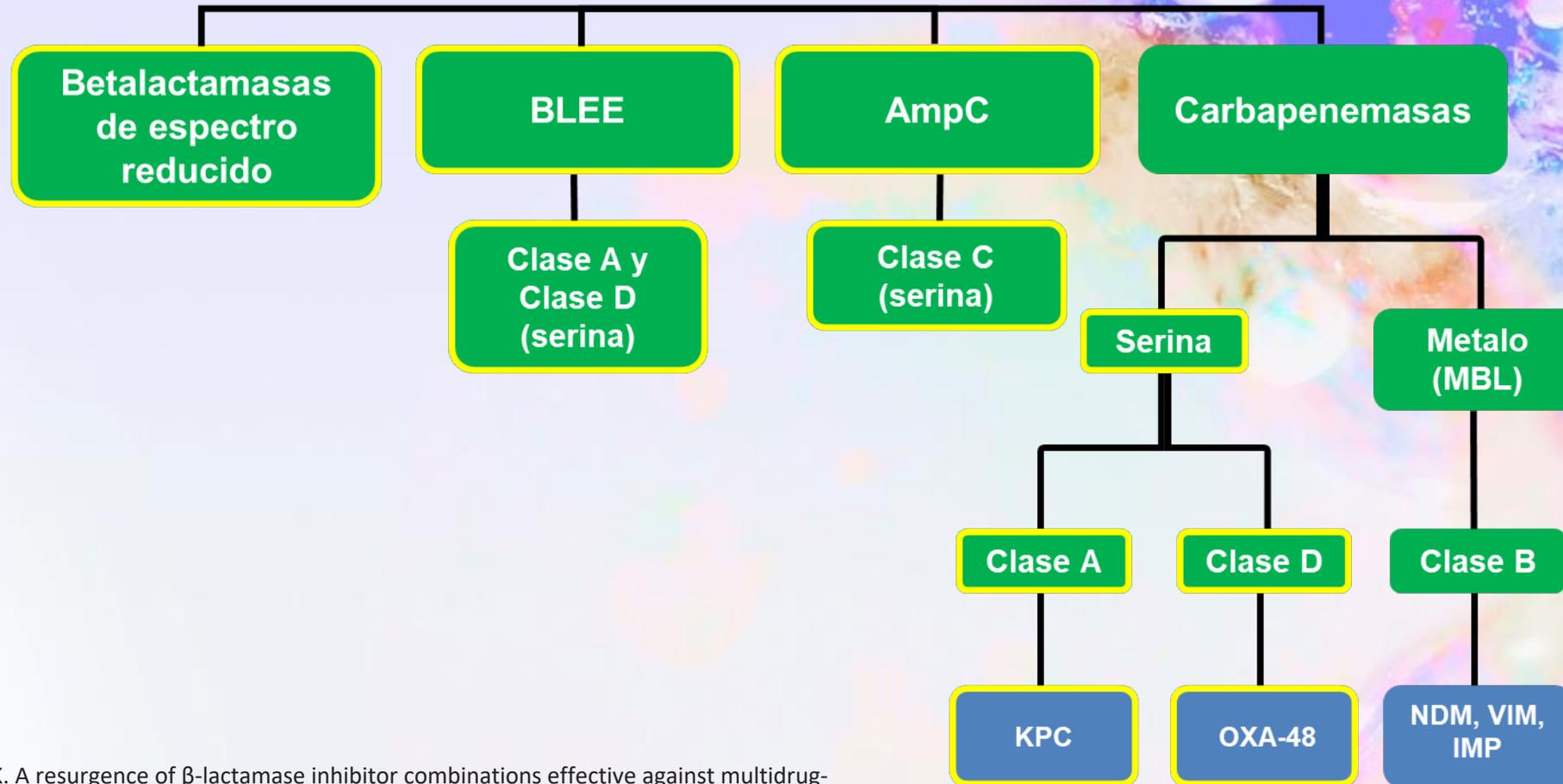


Bush K, et al. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):969-76.

**MOMDR:** Microorganismos multidrogosresistentes

# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

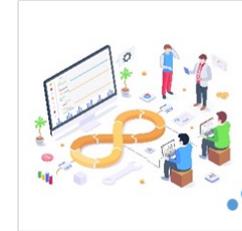
## La familia de betalactamasa



Adaptado de Bush K. A resurgence of  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Nov;46(5):483-93.

**MOMDR:** Microorganismos multidrogosresistentes

## MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN



**mcr-11**  
Colistina,  
Cefiderocol\*, Fosfo

↑ Metalo-  
Carbapenemasas

Inhibidores Serin  
Carbapenemasas

↑ Carbapenemasas

↑ Consumo  
Carbapenémicos

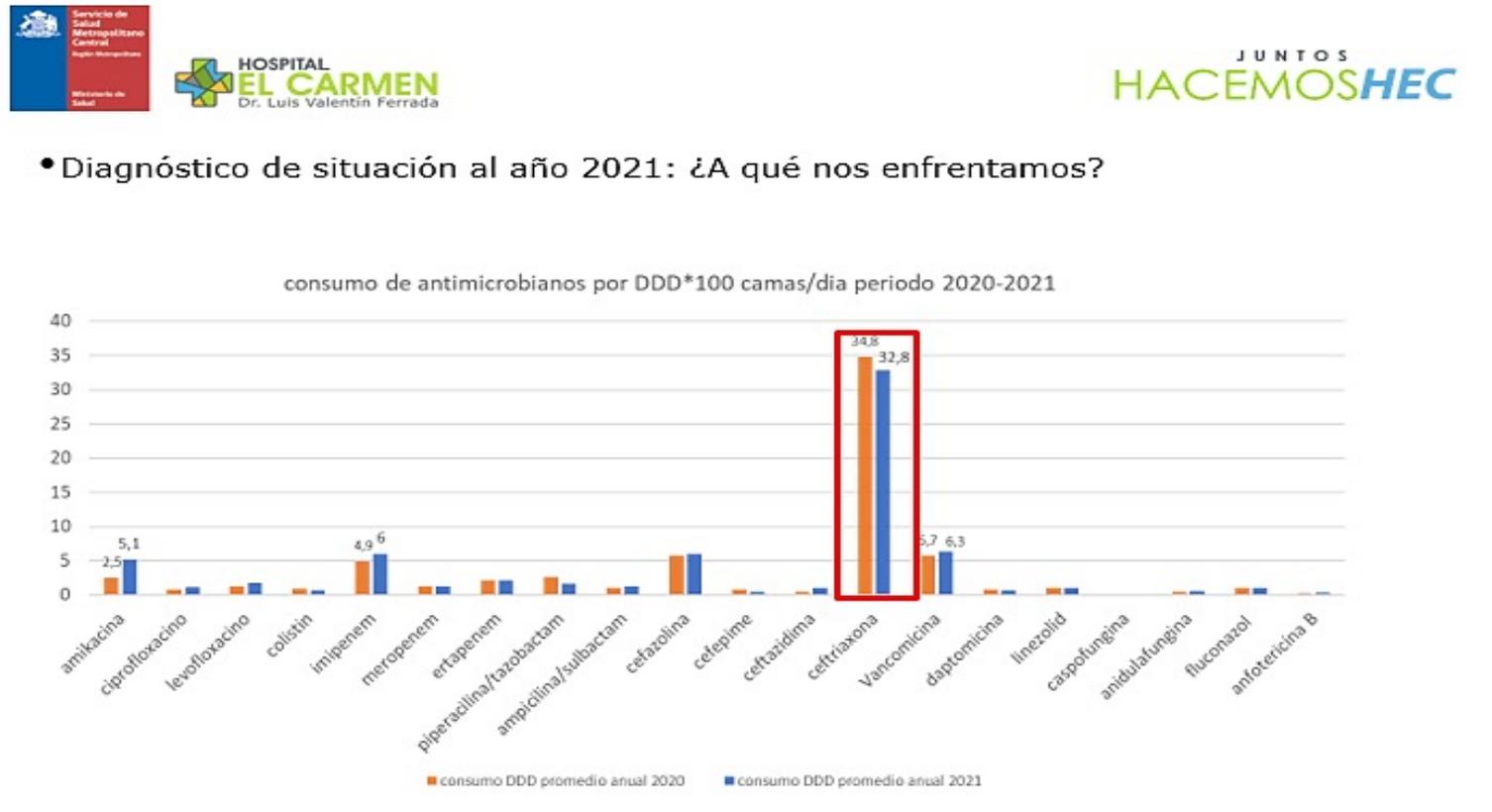
↑ BLEE

Consumo  
Cefalosporina

Opinión de experto

\*Antibiótico no registrado ni disponible en el Clúster Andino ni en otros países de LATAM.

# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN



## MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN



Opinión de experto.

Adaptado de Mclaughlin M, et al. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:5131-3.

EMERGING AND RE-EMERGING DISEASES  
IN LATIN AMERICA

0891-5520/00 \$15.00 + .00

## BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL AGENTS IN LATIN AMERICA

The Giant Is Awakening

Manuel Guzmán-Blanco, MD, FACP, José María Casellas, MB,  
and Helio Silva Sader, MD

**Table 4. PREVALENCE OF ESBL-PRODUCING STRAINS IN LATIN AMERICA—DATA FROM THE SENTRY ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE PROGRAM, 1997\***

Site	% ESBL (ESBL/total)	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Bacteremia	8.9% (25/281)	44.4% (74/169)
Pneumonia	30.3% (10/33)	38.6% (22/57)
UTI	8.1% (20/246)	37.7% (23/60)
Wound	15.0% (9.60)	43.6% (17/39)
TOTAL	10.3% (64/620)	41.8% (136/325)

\*Isolates from Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, and Uruguay collected in 1997 and tested by broth microdilution (NCCLS) at the University of Iowa

Using the screening concentrations recommended by the National Committee for Control of Laboratory Standards (NCCLS)<sup>36</sup> to predict isolates of *Klebsiella* spp and *E. coli* suspected of harboring an ESBL (MIC  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$  to ceftazidime, aztreonam, or ceftriaxone), 8.5% to 8.9% of *E. coli* and 43.2% to 44.4% of *Klebsiella* spp strains isolated from bloodstream

# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

## Antibiotic Utilization\*

Is There an Effect on Antimicrobial Resistance?

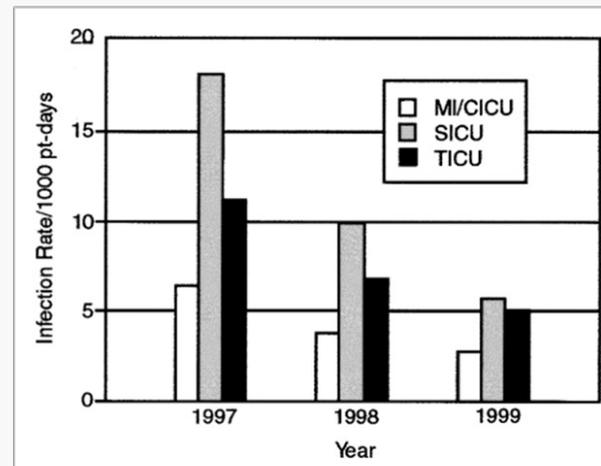
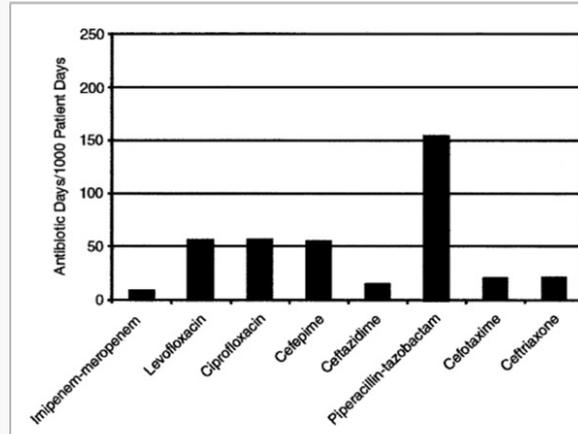
Jan E. Patterson, MD

**Table 1—Factors Increasing Antibiotic Resistance**

- Increased severity of illness
- More severe immunocompromise
- Newer devices and procedures
- Resistance in the community
- Infection control and compliance issues
- Increased use of prophylactic, empiric antibiotics
- Higher antibiotic use per area, per unit of time

IS ANTIBIOTIC USE A RISK FACTOR FOR INCREASED ESBL-KP AND VRE PREVALENCE?

CAN LIMITING THIRD-GENERATION CEPHALOSPORIN USE REDUCE THE PREVALENCE OF ESBL-KP AND VRE?





## Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey

Ann Versporten, Peter Zarb, Isabelle Caniaux, Marie-Françoise Gros, Nico Drapier, Mark Miller, Vincent Jarlier, Dilip Nathwani, Herman Goossens, on behalf of the Global-PPS network\*

Countries (n)	Hospitals (n)	Medical wards		Surgical wards		Intensive-care units		Haematology oncology wards		Pneumology wards		Transplant (bone marrow or solid transplants)		Total		
		Admitted (n)	Anti-microbial use (%)	Admitted (n)	Anti-microbial use (%)	Admitted (n)	Anti-microbial use (%)	Admitted (n)	Anti-microbial use (%)	Admitted (n)	Anti-microbial use (%)	Admitted (n)	Anti-microbial use (%)	Admitted (n)	Antimicrobial use (% country range)	
Eastern Europe	2	8	778	11.6%	1381	33.2%	307	67.3%	11	9.1%	305	30.5%	--	2382	27.4% (23.7-27.8)	
Northern Europe	5	36	4959	29.8%	2371	37.7%	370	55.9%	242	49.6%	301	53.5%	51	60.8%	8094	34.4% (29.0-37.8)
Southern Europe	33	53	6443	32.6%	5475	40.0%	1010	64.1%	646	33.6%	561	60.2%	52	76.9%	14187	39.0% (27.2-62.0)
Western Europe	5	118	17483	23.4%	8851	28.0%	1467	56.0%	1048	43.1%	1111	49.7%	89	80.9%	30049	28.1% (25.1-37.1)
Africa	5	12	619	49.9%	1101	49.0%	64	64.1%	--	--	--	--	--	1798	50.0% (27.8-74.7)	
East and south Asia*	6	29	6644	33.0%	5663	34.2%	702	65.5%	847	54.0%	409	46.2%	146	86.3%	14411	37.2% (29.6-78.5)
West and central Asia	9	27	1873	42.0%	1249	44.7%	396	47.7%	156	48.1%	--	--	--	3677	43.8% (22.4-85.7)	
Oceania	2	9	1781	29.8%	604	52.5%	76	69.7%	46	54.3%	--	--	--	2516	37.0% (33.3-38.5)	
Latin America	4	19	1942	31.8%	1571	37.3%	468	55.1%	92	28.3%	--	--	41	65.9%	4122	36.8% (32.5-43.4)
North America	2	24	3605	32.4%	1136	44.2%	524	59.4%	202	55.4%	34	58.8	39	66.7%	5540	38.6% (30.9-44.8)

A version of this table containing numerical data for all percentages is in the appendix. Empty cells mean that no cases or too few cases (ie, fewer than 30 admitted or treated inpatients) were recorded (these cases are included in the totals). \*Includes south, east, and southeast Asia.

**Table 1: Antimicrobial use in adult hospital inpatients, by UN region, 2015**

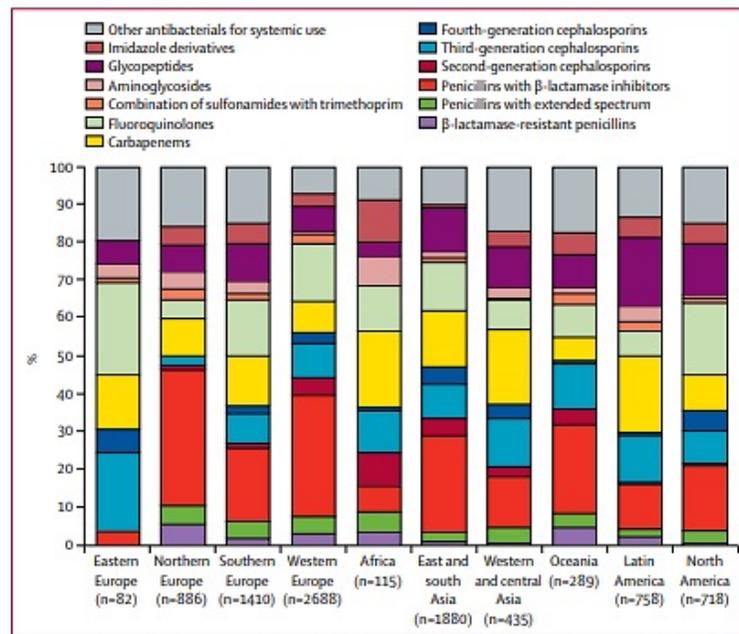


Figure 1: Proportion of prescribed antibiotics for systemic use for health-care-associated infections among adult inpatients, 2015 (n=9261). East and south Asia includes south, east, and southeast Asia.

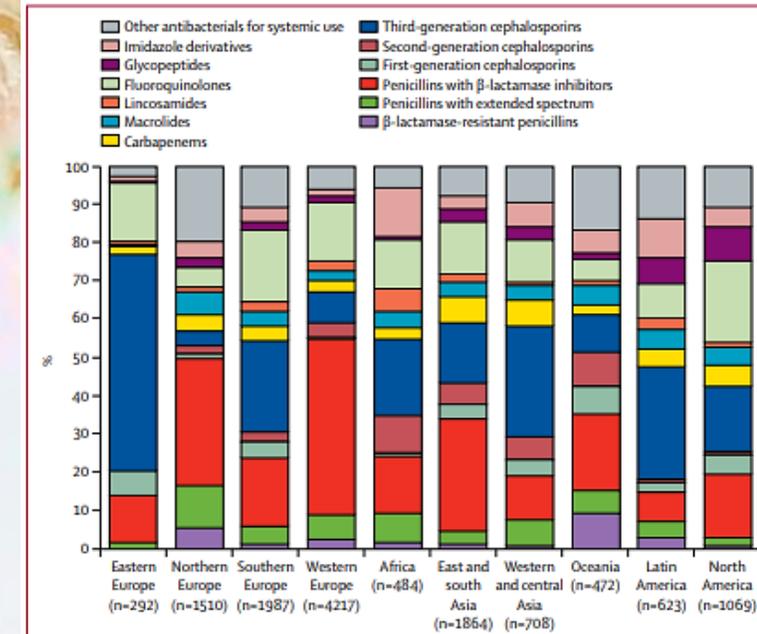


Figure 2: Proportion of prescribed antibiotics for systemic use for community-acquired infections among adult inpatients, 2015 (n=13226). East and south Asia includes south, east, and southeast Asia.

## Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey

Ann Versporten, Peter Zarb, Isabelle Caniaux, Marie-Françoise Gros, Nico Drapier, Mark Miller, Vincent Jarlier, Dilip Nathwani, Herman Goossens, on behalf of the Global-PPS network\*



	MRSA	MRCoNS	VRE	ESBL	Third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae*	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	ESBL-producing non-fermenting Gram-negative bacilli	Carbapenem-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli	Other multidrug-resistant organisms
Eastern Europe (n=53)	7.5%	1.9%	..	37.7%	5.7%	..	15.1%	20.8%	3.8%
Northern Europe (n=435)	5.3%	0.7%	1.6%	6.0%	0.9%	0.2%	0.2%	1.8%	2.3%
Southern Europe (n=1021)	5.0%	2.2%	2.9%	8.4%	1.5%	2.1%	2.8%	3.6%	4.9%
Western Europe (n=2472)	3.4%	1.8%	0.2%	7.1%	3.0%	0.4%	0.5%	0.6%	2.8%
Africa (n=170)	1.2%	0.6%	..	5.3%	0.6%	..	1.8%	2.4%	2.9%
East and south Asia (n=1070)†	6.2%	2.8%	0.9%	6.5%	3.6%	2.1%	1.7%	3.6%	2.4%
West and central Asia (n=266)	9.8%	1.1%	0.8%	13.9%	3.8%	3.0%	6.8%	7.5%	15.0%
Oceania (n=227)	4.8%	1.8%	1.8%	6.6%	2.6%	0.4%	11.5%	1.8%	0.9%
Latin America (n=450)	10.4%	4.9%	1.3%	19.1%	4.4%	4.0%	2.4%	1.1%	4.4%
North America (n=586)	7.8%	2.0%	1.4%	4.3%	2.9%	..	1.4%	5.1%	3.1%
Total (n=6750)	5.3%	2.1%	1.1%	8.1%	2.8%	1.2%	2.0%	2.6%	3.6%

Targeted treatment is treatment based on microbiological results—ie, any culture or sensitivity result from a relevant clinical specimen (eg, blood, sputum), excluding screening specimens, or any other microbiology result (eg, Legionella urinary antigen). Patients could be counted more than once depending on the number of targeted antibiotics administered for more than one resistant microorganism. A version of this table containing numerical data for all percentages is in the appendix. MRSA=metiillin-resistant Staphylococcus aureus. MRCoNS=metiillin-resistant coagulase-negative staphylococci. VRE=vancomycin-resistant enterococci. ESBL=Extended-spectrum β-lactamases. \*Non-ESBL producing, or ESBL status unknown. †Includes south, east, and southeast Asia.

**Table 5: Prevalence of resistant organisms in adult inpatients who received targeted antibiotics in 2015, by region**



# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

## Consumo de antibióticos y PROA en hospitales de Suecia

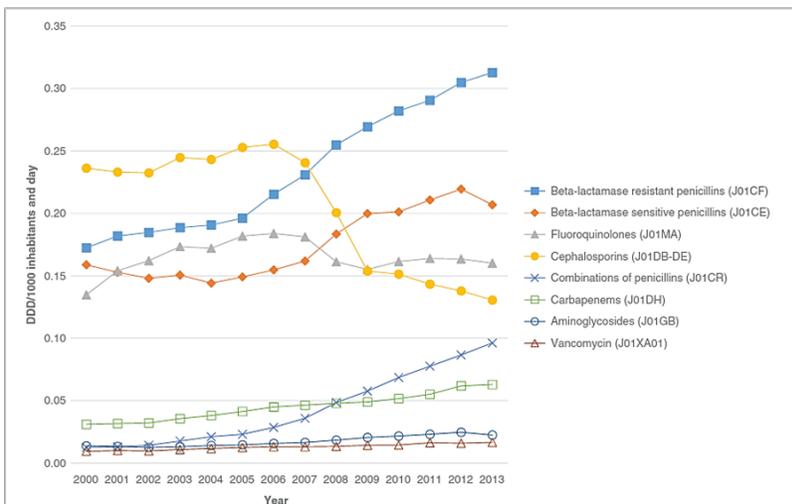


Figure 1. Antibiotic groups often used in hospital care in Sweden 2000–2013. DDD/1000 inhabitants and day. Data source: Concise, hospital care and the Swedish eHealth Agency.

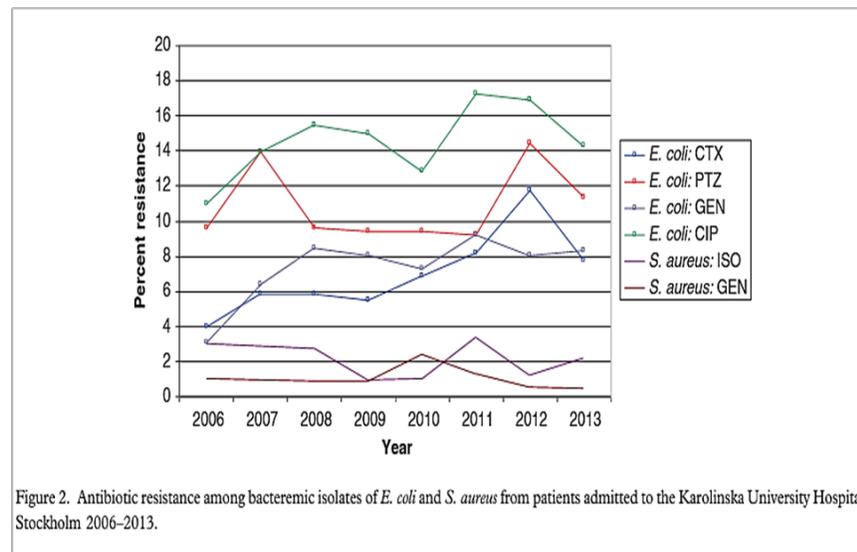
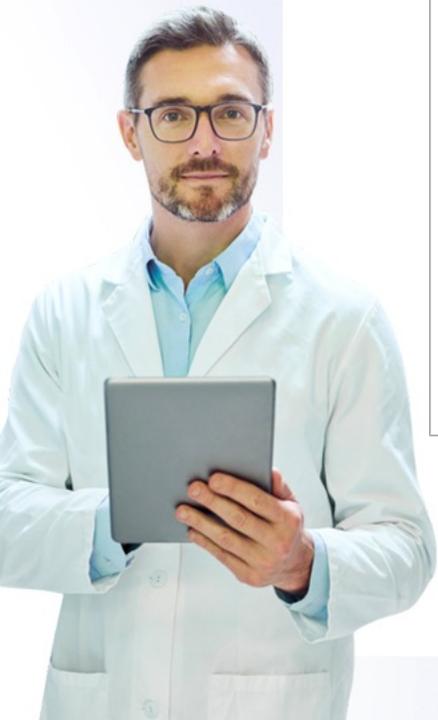


Figure 2. Antibiotic resistance among bacteremic isolates of *E. coli* and *S. aureus* from patients admitted to the Karolinska University Hospital, Stockholm 2006–2013.

Hanberger H, et al. Antibiotic consumption and antibiotic stewardship in Swedish hospitals. *Ups J Med Sci.* 2014 May;119(2):154-61.

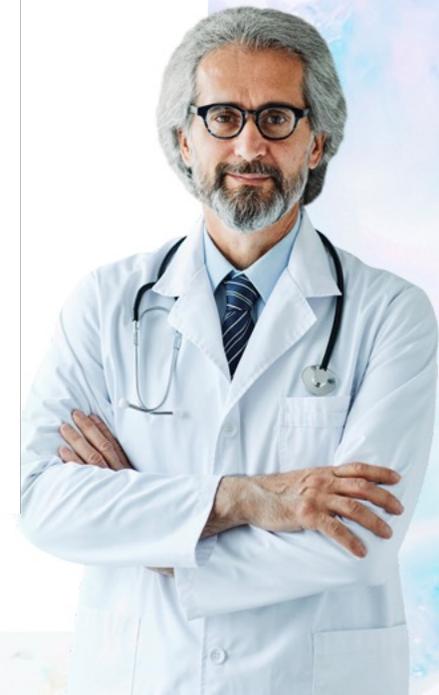


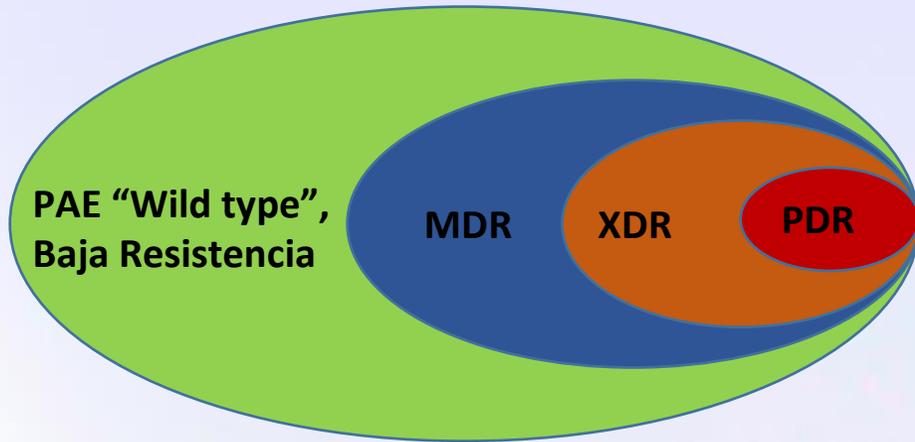
## MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

**Table 1: Recommendations for management of antimicrobial agent resistance – the goal of using less than 1.5 DDD/100 patient days [24]**

Problem	Useful solution	GoR
>10% CR resistant <i>P. aeruginosa</i>	Reduce FQ and/or carbapenem use for ≥50%	B
>10% FQ R <i>P. aeruginosa</i>	Reduce FQ use for ≥50% and change primary FQ to ciprofloxacin	A
>10% CR <i>A. baumannii</i>	Reduce carbapenem use for ≥50% and assess for clonal problem	A
>10% β-lactam R <i>P. aeruginosa</i>	Reduce 3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins for ≥50% and replace for piperacillin/tazobactam	B
>10% ESBL positive Enterobacteriaceae	Reduce 3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins for ≥50% and replace with piperacillin/tazobactam or ampicillin/sulbactam	A
>10% gentamicin/tobramycin R Enterobacteriaceae	Replace with amikacin	A

GoR – grade of recommendation; R – resistant; CR – carbapenem-resistant; FQ – fluoroquinolone; ESBL – extended spectrum beta-lactamase





## 1.- MDR: (2008)

No susceptibilidad al menos a 1 antibiótico en 3 clases de antibióticos en la que se espera "S"

## 2.- XDR: (2012)

No susceptibilidad al menos a 1 antibiótico en todas las clases de antibióticos en la que se espera "S". Con actividad de no más de 2 ATB

## 3.- PDR: (2016)

No susceptibilidad de ningún antibiótico con actividad esperada ante *Pseudomonas aeruginosa*

## ***Pseudomonas difícil de tratar: (2018)***

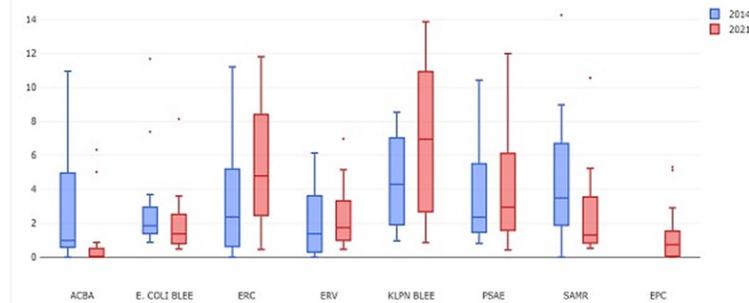
*Pseudomonas* no susceptible a ninguno de los siguientes antibióticos:  
" PIP/TAZO, Ceftazidime, Cefepime, Aztreonam, Meropenem\*, Imipenem-cilastatina, ciprofloxacina y levofloxacina"

## MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

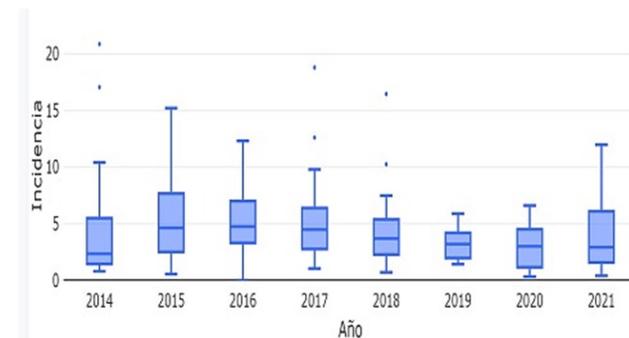
### GCRB

Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana

#### Incidencia de bacterias MDR en Chile UPC – Adultos 2014 -2021



#### Incidencia *P. aeruginosa* resistente carbapenémicos UPC - Adultos . 2014 - 2021

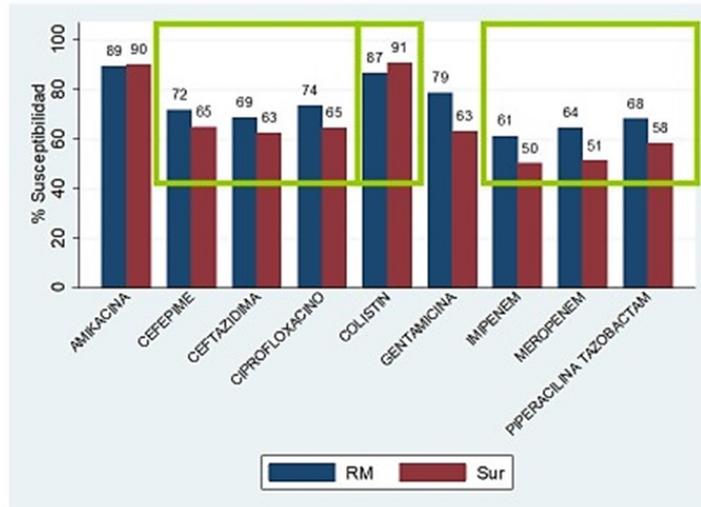


Incidencia por 1000 pac/día

# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

## GCRB Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana

% Susceptibilidad *Pseudomonas aeruginosa* 2021  
Región metropolitana (RM) versus Zona Sur



### Susceptibilidad Microorganismo por Año

Nº Aislados – Nº Aislados por Año

Año: 2021 | Microorganismo: PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Servicio: UPC | Tipo: ADULTOS

**3051**  
Nº Aislados

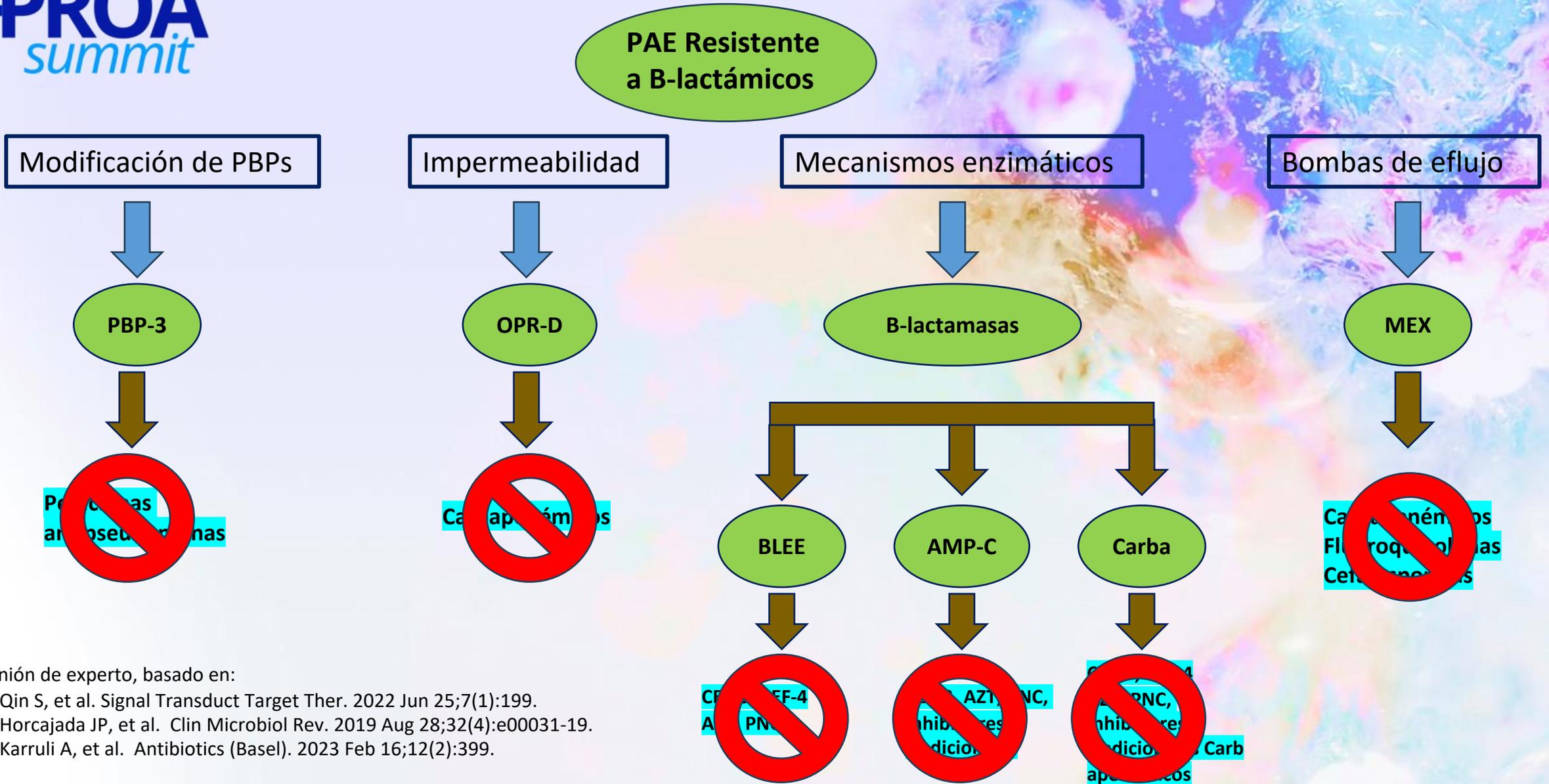
🕒 14 hours ago

### Nº Centros por Año – Nº Centros Resistencia

Año: 2021 x | Tipo: ADULTOS x

**20**  
Nº Centros

🕒 14 hours ago



Opinión de experto, basado en:

1. Qin S, et al. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jun 25;7(1):199.
2. Horcajada JP, et al. Clin Microbiol Rev. 2019 Aug 28;32(4):e00031-19.
3. Karruli A, et al. Antibiotics (Basel). 2023 Feb 16;12(2):399.



## MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN

### Importancia de determinar mecanismos de resistencia

- **Antibiograma 1:**

- *Pseudomonas aeruginosa*

- *Ceftazidima*      *R*
- *Aztreonam*      *R*
- *Cefepime*      *S*
- *PIP/TAZO*      *S*
- *Meropenem*      *S*
- *Imipenem*      *S*

- **Cómo el mecanismo de resistencia modifica mi conducta terapéutica:**

- Si es BLEE:

- No usar CAZ / FEP /AZT
- Usar PIP/TAZO solo si MIC <4

- Si es AMP-C:

- No usar CAZ / AZT ni PIP/TAZO
- FEP funciona

## Importancia de determinar mecanismos de resistencia

- Antibiograma 2:

- Pseudomonas aeruginosa

- *Ceftazidima* R
- *Aztreonam* R
- *Cefepime* R
- *PIP/TAZO* R
- *Meropenem* R
- *Imipenem* R

- Cómo el mecanismo de resistencia modifica mi conducta terapéutica:

- Si es Carbapenemasa (+):

- KPC:

- No usar CAZ / FEP / AZT / PIP-TAZO / MER / IMP
- Se puede usar CAZ / AVI

- MBL (NDM, VIM)

- No usar CAZ / FEP / PIP-TAZO / MER / IMP ni CAZ / AVI
- AZT ??

- Prueba de sinergia

- OXA-48

- No usar CAZ / FEP / AZT / PIP-TAZO / MER / IMP
- Se puede usar CAZ / AVI

## Importancia de determinar mecanismos de resistencia

- Antibiograma 2:
  - Pseudomonas aeruginosa
    - Ceftazidima R
    - Aztreonam R
    - Cefepime R
    - PIP/TAZO R
    - Meropenem R
    - Imipenem R
- Cómo el mecanismo de resistencia modifica mi conducta terapéutica:
  - Si es Carbapenemasa (-) :
    - Probablemente combinación de mecanismos...
      - Impermeabilidad (OPRD)  
+
      - BLEE o AMP-C  
+/-
      - Bomba de eflujo (MEX)
    - Opciones (FEP si es AMP-C) o ceftolozano/tazo o CAZ/AVI

*Hoy en día necesitamos mucho más que la susceptibilidad para instaurar un tratamiento efectivo. Es fundamental que se determinen mecanismos de resistencia*

# *Tratamiento de Bacilos Gram Negativos Multidrogo-resistentes ¿Una misión imposible?*

## Alternativas terapéuticas

### Viejos Antibióticos

- **Colistina**
- **Aminoglicósidos**
- **Fosfomicina**
- **Aztreonam**

### Nuevas Alternativas

- **Ceftazidima /avibactam**
- **Ceftolozano /tazobactam**
- **Imipenem / relebactam\***
- **Meropenem / vaborbactam\***
- **Cefiderocol\***

### Estrategias novedosas

- **Combinaciones poco convencionales**
- **Modelos bayesianos PK/PD**
- **Bacteriófagos**
- **Interceptores de Quorum Sensing**

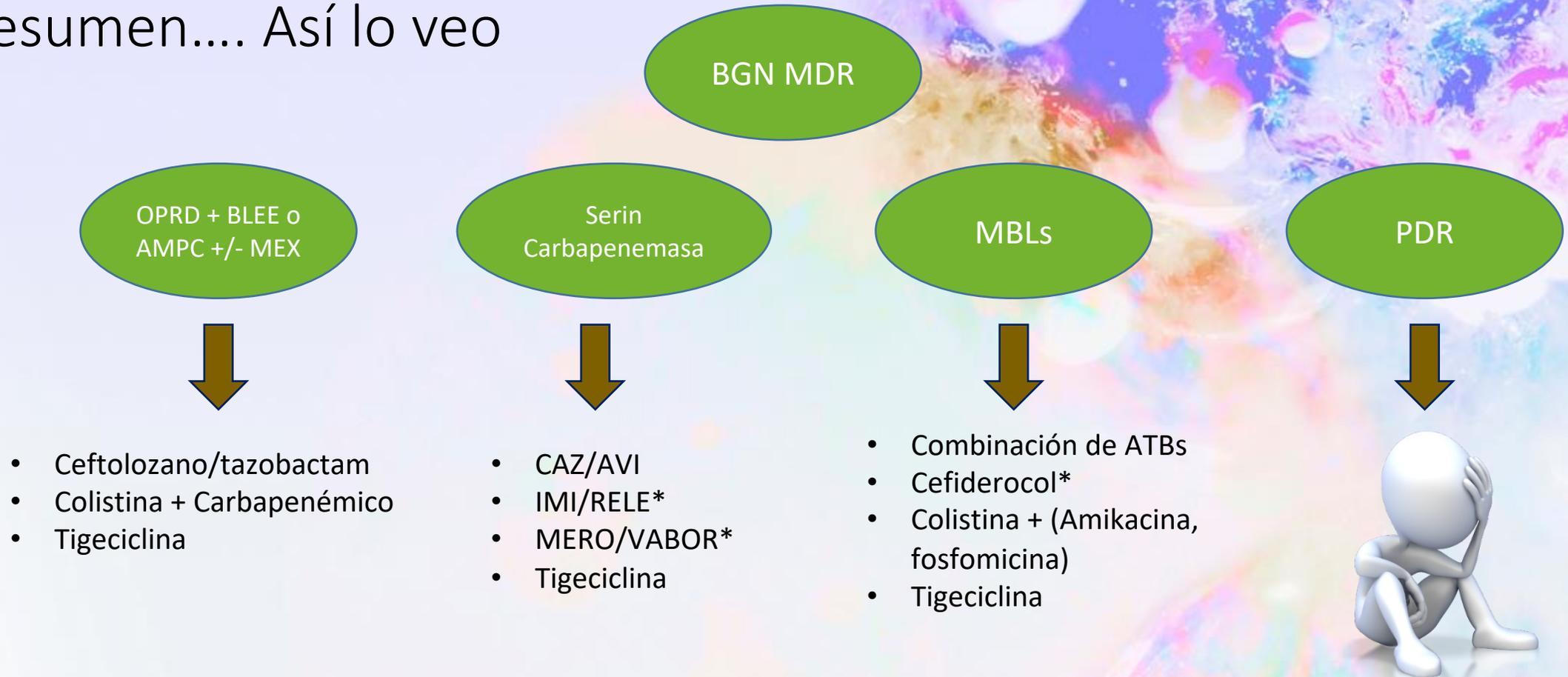
Opinión de experto, basado en:

1. Karaiskos I, et al. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health*. 2019 Jun 11;7:151. 2. Odularu AT, et al. Multidrug-Resistant Biofilm, Quorum Sensing, Quorum Quenching, and Antibacterial Activities of Indole Derivatives as Potential Eradication Approaches. *Biomed Res Int*. 2022 Aug 24;2022:9048245.

\*Antibióticos no registrados ni disponibles en el Clúster Andino ni en otros países de LATAM

# Tratamiento de Bacilos Gram Negativos Multidrogoresistentes ¿Una misión imposible?

En resumen.... Así lo veo



Opinión de experto basado en: Karaiskos I, et al. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. Front Public Health. 2019 Jun 11;7:151.

\*Antibióticos no registrados ni disponibles en el Clúster Andino ni en otros países de LATAM

# MOMDR y PROA: Desafío actual y como enfrentarlos en BGN. Reflexiones finales

- Al afrontar el problema de los BGN-MDR debemos priorizar el abordaje del origen del problema... Alto consumo de cefalosporinas...
- Ante un panorama complejo de resistencia ya no es suficiente el fenotipo o patrón de susceptibilidad. Es fundamental conocer el mecanismo de resistencia implicado
- No hay evidencia clínica suficiente que permita definir la mayor alternativa terapéutica para el tratamiento de BGN productores de Metaloenzimas.
- Debemos contar con todas las alternativas terapéuticas e implementar estrategias novedosas para ofrecer la mejor alternativa a nuestros pacientes



*El triunfo del verdadero hombre  
surge de las cenizas del error.*

Pablo Neruda.

