



Anexo. Boletín Informativo Nro. 3. Marzo -2014

Cómo reportar los carbapenemes en Enterobacterias productoras de carbapenemasas? Actualización 2014

Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia (LNR)

INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

i. Estado del conocimiento

El régimen antimicrobiano ideal para el tratamiento de infecciones producidas por *Enterobacterias* productoras de carbapenemasas (CRE) aún no se ha determinado. Sin embargo, de acuerdo con recientes observaciones clínicas, los pacientes con infecciones severas por CRE se pueden beneficiar de la utilización de combinaciones específicas de antibióticos. Cada vez mas reportes coinciden en que el uso clínico de combinaciones de antimicrobianos constituye un factor independiente de sobrevida. En contraposición, el uso individual de sustratos afectados por la enzima como penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes y la monoterapia con agentes no beta-lactámicos con sensibilidad *in vitro*, resultan un factor independiente de mal pronóstico.

Mas aún, la evidencia clínica sugiere que de todas las posibles combinaciones de antimicrobianos analizadas, la inclusión de un carbapenem con al menos otro compuesto activo (no beta-lactámico) proporciona el mayor beneficio terapéutico contra CRE. Para lograr efecto protector, el carbapenem debe ser administrado en dosis máxima y en infusión prolongada (>3hs) (sólo meropenem o doripenem poseen estabilidad química para permanecer estables en solución >3hs a

temperatura ambiente). **Existe consenso reciente, que el beneficio terapéutico de la inclusión del carbapenem se limita a los microorganismos que poseen moderados niveles de resistencia a carbapenem (CIM \leq 8 μ g/ml).** En algunas series, el beneficio parecería extenderse a cepas con CIM \leq 16 μ g/ml, aunque con un impacto significativamente menor que para las cepas con CIM \leq 8 μ g/ml. En cepas con alta resistencia a meropenem o doripenem (CIM \geq 32 μ g/ml), el agregado del carbapenem no se traduce en una superioridad en el desempeño de la combinación respecto de otras que no lo incluyen. En la Tabla 1 se resumen reportes clínicos representativos que demuestran eficacia de terapia combinada para CRE en infecciones severas.

Tabla 1. Reportes clínicos distintivos de alto impacto en la comunidad científica.

Primer Autor	Gérmén y mecanismo de resistencia	Tipo de infección	Mortalidad ¹			Referencia
			Monoterapia	Terapia combinada		
				Todas las combinaciones	Combinación con un carbapenem ²	
Daikos G.	Kpn KPC	Bacteriemia	NC ³	35.5%	11.5% (CIM \leq 4)	Clin Microb Infect 2011;17:1135
Qureshi Z.	Kpn KPC	Bacteriemia	57.8%	13.3%	NC	Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2108-13
Tzouvelekis L.	Kpn KPC y MBL	Bacteriemia y NAV	47-54%	29%	8% (CIM \leq 4)	Clin Microbiol Rev. 2012, 25(4):682
Tumbarello M.	Kpn KPC	Bacteriemia	53.3%	34.1%	12.5% (CIM \leq 16)	Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11: 1053-63
Daikos G.	Kpn KPC, MBL y KPC+MBL	Bacteriemia	44.4%	27.2%	19.3% (CIM \leq 8)	Antimicrob Agents Chemother. 2014, 58:2322.

¹ mortalidad a 28 o 30 días.

² meropenem o doripenem en alta dosis y en infusión > 3hs. Entre paréntesis se muestra el valor de CIM de meropenem de los aislados que fueron incluidos en el grupo que recibieron carbapenem como parte del tratamiento combinado.

³ NC, no calculado

ii. Puntos de Corte del CLSI

Tabla 3. Comparativo de los puntos de corte de las normativas vigentes para las pruebas de sensibilidad y su comparación con los valores de corte utilizados en los estudios de eficacia *in vivo* para CRE (terapia combinada)

Estándar de interpretación:	CIM de meropenem (ug/ml)					
	<=1	2	4	8	16	>=32
CLSI (M100-S24)	S	I	R			
EUCAST (Versión 4.0)	S		I		R	
CRE: Eficacia clínica en terapia combinada – <i>in vivo</i> (según bibliografía <i>ut supra</i>)	Carbapenem apto para tratamiento combinado				Zona dudosa	No apto

Los puntos corte actuales de sensibilidad a carbapenemes no han sido diseñados para definir tratamientos aditivos o sinérgicos, resultantes de combinaciones de drogas, ni contemplan modalidades de infusión no clásicas (infusión prolongada), como resultan necesario para asegurar el mejor beneficio terapéutico para las infecciones por CRE. Como puede desprenderse de la Tabla 2, CRE con CIM de meropenem 2 µg/ml (categoría de intermedio de CLSI) o 4-8 µg/ml (categoría de resistente de CLSI) podrían ser elegibles para recibir una combinación de antimicrobianos que incluya un carbapenem. La categorización como intermedio o resistente de estos aislados con CIM de meropenem de 2-8 µg/ml, podrían alentar a utilizar esquemas terapéuticos que no incluyan carbapenemes, de comprobada inferioridad clínica para cepas con CIM a carbapenemes <=8 µg/ml (Tabla 1). Por tal motivo, y hasta próximas actualizaciones del CLSI que incluyan una categoría *ad hoc* para cepas productoras de carbapenemasas de acuerdo a la práctica clínica actual, los puntos de corte del CLSI no deberían ser utilizados para categorizar una cepa con comprobada presencia de carbapenemasa. Mientras ello ocurre, los puntos de corte de carbapenemes para enterobacterias podrán ser utilizados exclusivamente para aquellos aislamientos no productores de carbapenemasa, ya que han demostrado respuesta clínicamente favorable a la monoterapia con carbapenemes.

iii. Sugerencias para el reporte de carbapenemes en infección severa por CRE

Puesto que el reporte del laboratorio de microbiología será crítico para definir la conducta terapéutica en infección severa por CRE, se sugiere:

- 1) reportar la presencia o ausencia de una carbapenemasa; (*)
- 2) en presencia de CRE, **reportar la CIM de meropenem y/o doripenem sin categoría de interpretación.**
- 3) Eventualmente, en aquellos centros asistenciales sin especialistas en enfermedades infecciosas, el valor crudo de la CIM de meropenem y/o doripenem se podría acompañar con una leyenda que indique si el valor de CIM obtenido permite su inclusión en un esquema combinado, a saber:
 - a. CIM ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$: carbapenem apto para tratamiento combinado (requiere alta dosis e infusión prolongada).
 - b. CIM ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$: carbapenem no apto para tratamiento combinado.
 - c. CIM 16 $\mu\text{g/ml}$: indeterminado, se requiere del análisis del contexto clínico del paciente en conjunto con la documentación microbiológica de disponibilidad de otras opciones terapéuticas.
- 4) Los paneles/tarjetas existentes en nuestro país de equipos automatizados no discriminan cepas con CIM 16 $\mu\text{g/ml}$ de las de 32 $\mu\text{g/ml}$ (son reportadas como CIM >8 o CIM ≥ 16 según la marca comercial). Por tal motivo, hasta tanto se dispongan de insumos que incluyan un rango más amplio de diluciones, se sugiere reportar:
 - a. CIM ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$: carbapenem apto para tratamiento combinado (requiere alta dosis e infusión prolongada).
 - b. CIM >8 $\mu\text{g/ml}$ (Phoenix) o CIM ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ (Vitek 2C): carbapenem no apto para tratamiento combinado.
- 5) Para los laboratorios que no puedan acceder a métodos de CIM para meropenem se sugiere reportar los halos (en mm) sin categorizar e incluir una leyenda que indique si halo obtenido es apto o no apto para sinergia:
 - a. Halo ≥ 14 mm (CIM equivalente ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$): carbapenem apto para tratamiento combinado (requiere alta dosis e infusión prolongada)
 - b. Halo ≤ 13 mm (CIM equivalente ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$): carbapenem no apto para tratamiento combinado

Los puntos de corte de difusión que se correlacionan con la CIM equivalente surgen de utilizar las curvas de correlación publicadas por CLSI en ediciones previas a la actualización de junio 2010 (M-100 S-20 y anteriores). Estas curvas no proveen de puntos de corte equivalentes para discriminar cepas con CIM 16 µg/ml de las de 32 µg/ml, motivo por el cual decidimos incluir ambos valores de CIM (16 y 32 µg/ml) en una misma categoría hasta tanto se dispongas de nuevos estudios de correlación.

- 6) Se sugiere excluir del informe o reportar como resistente independientemente de la CIM/halo obtenido, los otros carbapenemes no aptos para infusión prolongada (imipenem y/o ertapenem)
- 7) Para las drogas de naturaleza no beta-lactámicas frecuentemente utilizadas en las combinaciones para CRE se recomiendan las siguientes normativas para la interpretación de categorías:
 - a. Colistina, tigeciclina y fosfomicina i.v. (CIM): EUCAST (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
 - b. Tigeciclina y fosfomicina i.v. (difusión): J Infect Dev Ctries. 2012 14:452-6. (<http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/22610713/729>)

iv. Epidemiología en Argentina

En Argentina, la epidemiología de CRE es fuertemente dominada por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC, mayoritariamente perteneciente al tipo clonal 258. Hasta fines de 2013, se observó que la mayoría de los aislamientos remitidos al LNR presentaron moderados niveles de resistencia a meropenem, con valores de CIM (agar dilución) que permitirían su inclusión en una combinación de antimicrobianos (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de CIM a meropenem en CRE productores de blaKPC

Aislamientos KPC+	% de cepas con CIM a meropenem	
	<=8 µg/ml	<=16 µg/ml
Enterobacterias	70	82
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ¹	75	87

¹ No se observaron diferencias significativas entre los distintos STs de *Klebsiella pneumoniae* para los porcentajes indicados. Sin embargo, ningún aislado perteneciente al ST258 presentó un valor CIM a meropenem <=2 µg/ml.

Dado que la epidemiología por CRE está en constante evolución a nivel global, se hace imprescindible vigilar de manera continua los posibles cambios de este escenario (emergencia de nuevos mecanismos de resistencia y/o nuevos clones, incremento de los niveles de resistencia de los clones actualmente circulantes) que pudieran afectar la implementación de la presente normativa sugerida para el tratamiento de infecciones severas por CRE.

(*) para definir la presencia de una carbapenemasa utilice los algoritmos recomendados por el LNR. Podrá descargar la última versión en: <http://antimicrobianos.com.ar/category/algoritmo/>