

MANEJO DE INFECCIONES INTRAABDOMINALES COMPLICADAS

Dr. Alex Castañeda Sabogal

Dpto de Medicina – Unidad de Infectología
Hospital IV EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray” Trujillo
e-mail: alnacasa@hotmail.com

Clínica Peruano Americana Of. 319 – Trujillo



Formación de absceso



Peritonitis

Definición de Infección Intraabdominal Complicada (cIAI)

2

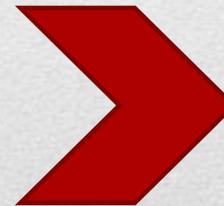
- Infecciones Intraabdominales Complicadas (cIAI):
 - Extensión mas allá de la serosa de origen, dentro del espacio peritoneal y está asociado tanto con formación de absceso o con peritonitis
 - Requiere ya sea cirugía o drenaje percutáneo para control de la fuente, así como terapia antimicrobiana

Solomkin JS, et al. Clin Infect Dis. 2003; 37:997-1005

Definición de Infección Intraabdominal Complicada (cIAI)

3

- Factores del Paciente
 - Edad, comorbilidad, malnutrición⁽¹⁾
 - Duración de estancia hospitalaria preestudio prolongada⁽²⁾
 - Resistencia antimicrobiana⁽¹⁾
 - Exposición previa a antibióticos
 - Severidad de enfermedad⁽¹⁾
- Factores quirúrgicos
 - Inadecuado control de la fuente⁽¹⁾
- Terapia antibiótica inefectiva⁽³⁾



**Factores de
Riesgo
modificables**

1. Mazuzski JE, et al. *Surg Infect.* 2002;3:175-233
2. Barie PS, et al. *Arch Surg.* 1997; 132:1294-1302
3. Hopkins JA, et al *Am Surg.* 1993; 59:791-796

Factores de Riesgo para falla de tratamiento

4

- Edad avanzada
- Sitio no apendicular
- Ciertas enfermedades pre-existentes
 - Cardíaca
 - Renal
 - Hepática
 - Neurológica
 - Otras
- Extensión de peritonitis

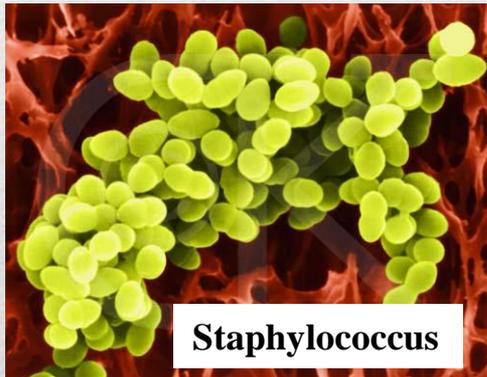
Anaya DA, et al. Surg Infect.2003;4:355-362

Factores de riesgo independientes para sepsis severa y mortalidad

5

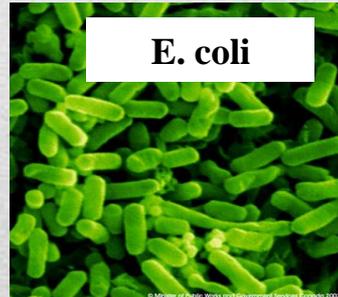
**Primaria
(Monomicrobiana)¹**

E. Coli
Klebsiella spp.
Streptococcus spp.
Enterococcus spp.
Otros bacilos GN



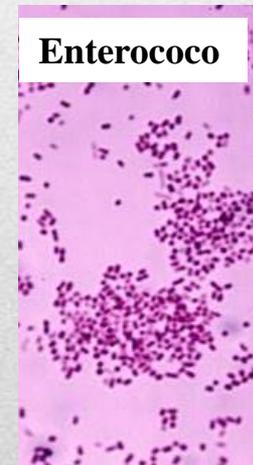
**Secundaria
(Polimicrobiana)²**

Bacteroides fragilis
E. coli
Clostridium spp.
Klebsiella spp
Streptococcus spp
Enterococcus spp.
Pseudomonas spp



**Terciaria
(Polimicrobiana)³**

Enterococcus spp.
Pseudomonas
S. Epidermidis
Candida



1. Laroche M. Harding G. Eur. J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:542-550
2. Barie PS. J Chemother. 1999; 11:464-477

Background: Consideraciones microbiológicas de la peritonitis

- Diagnóstico rápido⁽¹⁾
- Identificación de pacientes de alto riesgo⁽¹⁾
- Resucitación con fluidos⁽²⁾
- Terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro⁽³⁾
- Control de la fuente
 - Drenaje subcutáneo de absceso⁽²⁾
 - Remoción quirúrgica⁽⁴⁾

1. Solomkin JS, et al. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:997-1005
2. Barie PS, et al. *Arch Surg.* 1997; 132:1294-1302
3. Mazuzski JE, et al. *Surg Infect.* 2002;3:175-233
4. Laroche M, Harding G. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:542-550

Principios de manejo en cIAI

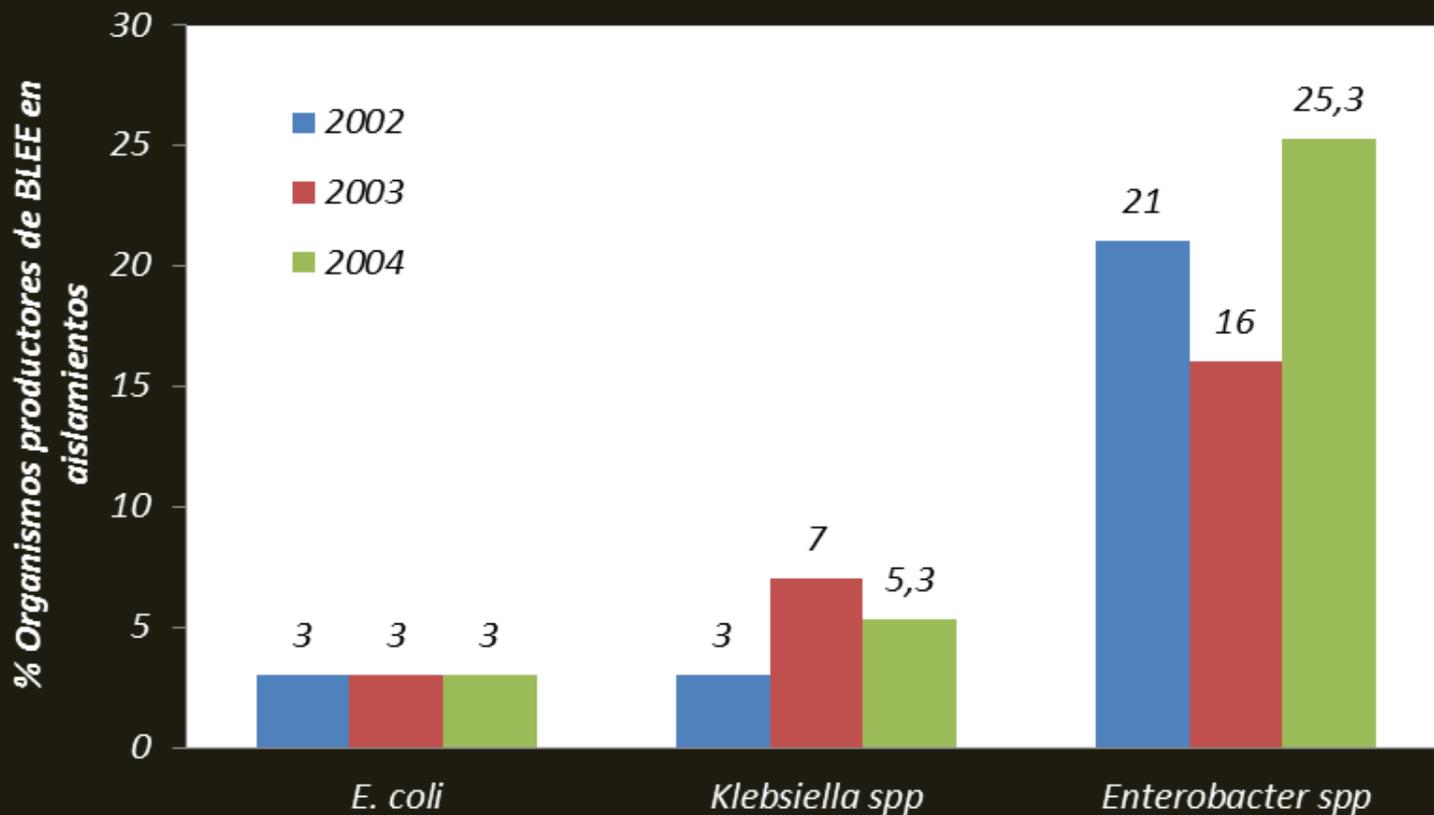
- Seleccionar terapia con actividad contra:
 - Bacilos Gram negativos aerobios y bacilos facultativos
 - Estreptococos Gram positivos entéricos
- Cobertura para bacilos anaeróbicos obligados en ciertas infecciones
- Cultivo y sensibilidad de rutina

Solomkin JS, et al. Clin Infect Dis. 2010; 50:133-164

Guías SIS/IDSA: Terapia antimicrobiana empírica para cIAI adquirida en comunidad

8

BLEE: Una preocupacion constante en cIAI

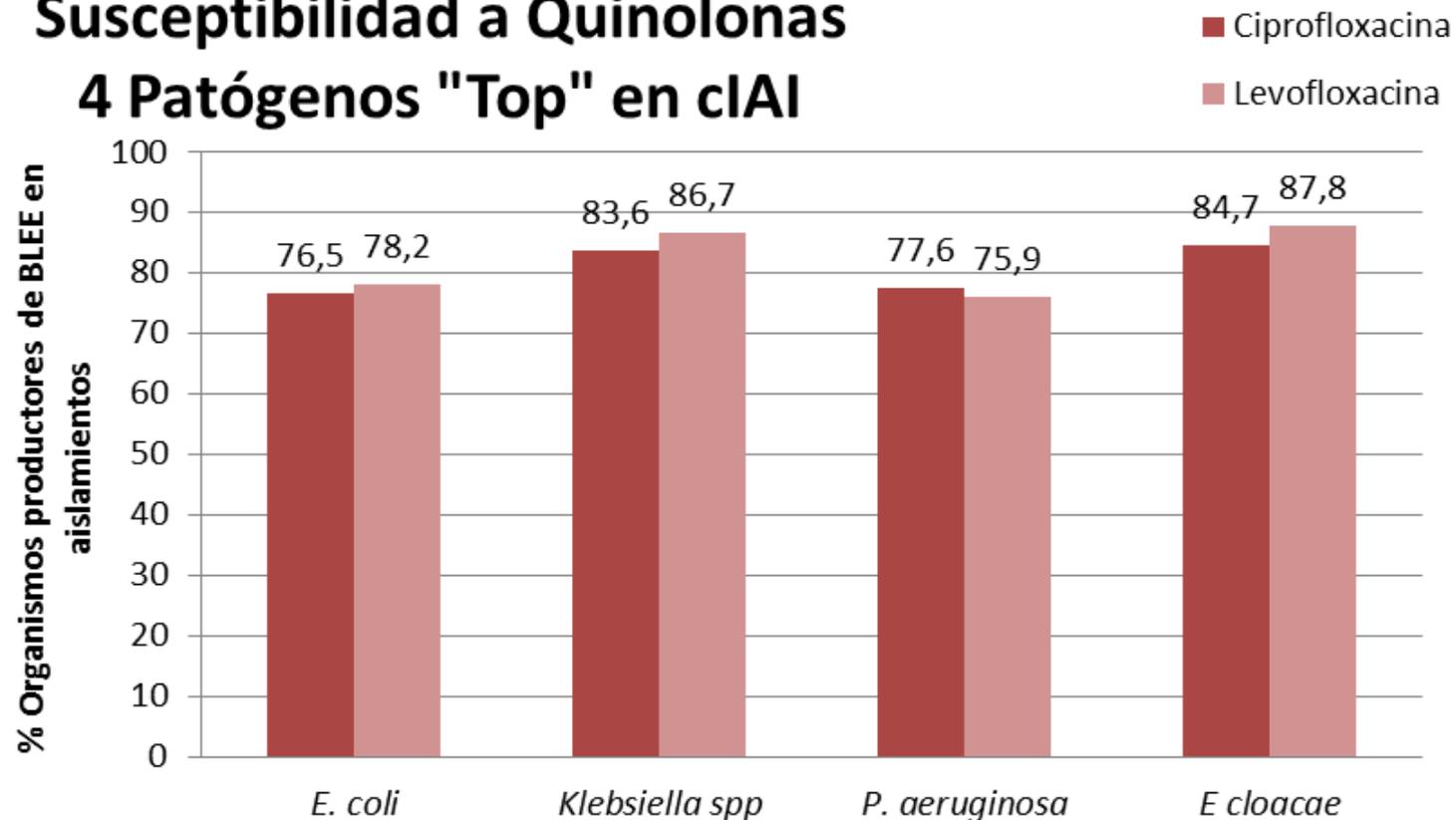


Chow JW, et al. Surg Infect. 2006;6:439-448

Paterson DL, et al. J Antimicrob Chemother. 2005; 55:965-973

Rossi F. et al. J Antimicrob Chemother. 2006;58:205-210

Susceptibilidad a Quinolonas 4 Patógenos "Top" en cIAI



Estable pero se observa niveles significativos de resistencia

Rossi F. et al. J Antimicrob Chemother. 2006;58:205-210

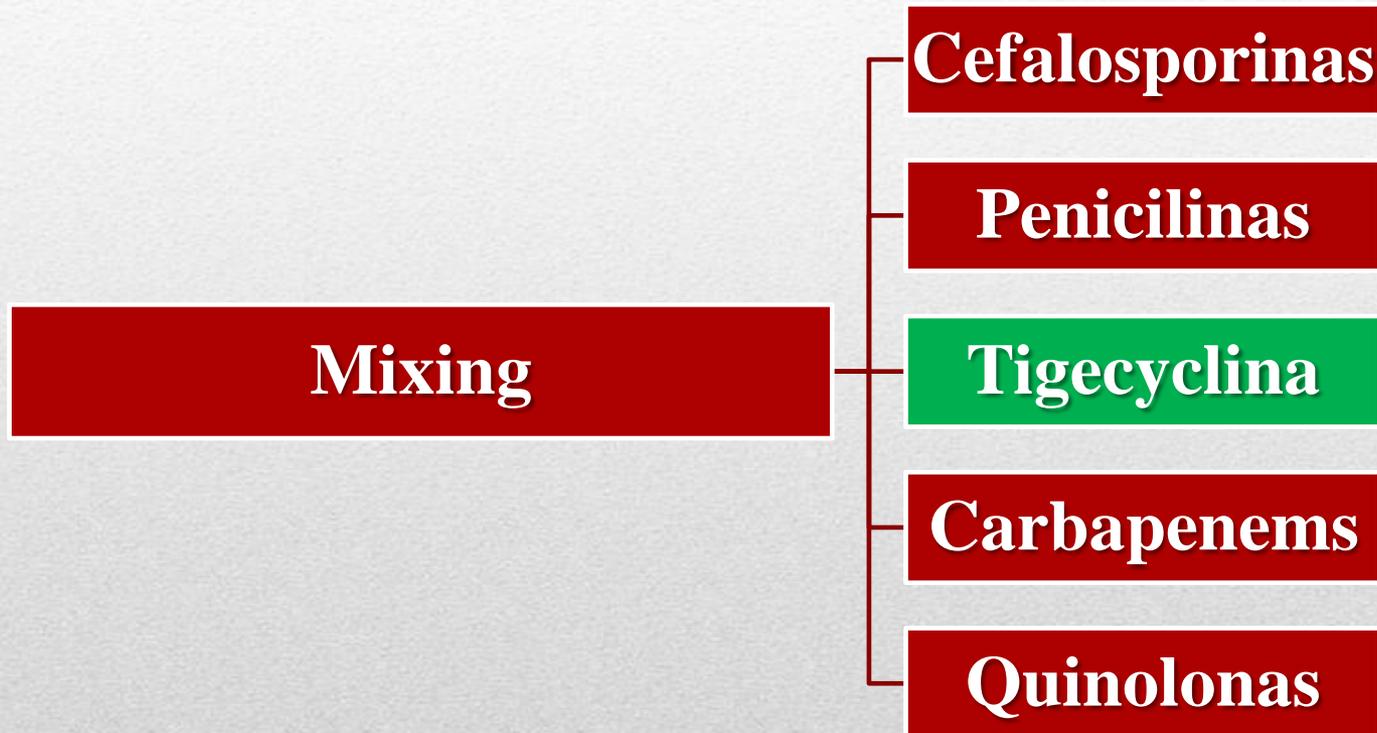
10

La Presión selectiva de los antibióticos de amplio espectro conduce a la aparición de patógenos resistentes

| Antibióticos de amplio espectro | Alta Presión selectiva |
|---------------------------------|--|
| Cefalosporinas | Enterococcus/VRE ^{1,2} MRSA ² Acinetobacter baumannii ² Bacterias Productoras BLEE ²⁻⁴ |
| Quinolonas | MRSA ^{2,5} Escherichia coli ^{6,7} Pseudomonas aeruginosa ^{2,8} VRE ⁹ |
| Carbapenems | VRE ¹¹ Acinetobacter baumannii ¹² Pseudomonas aeruginosa ¹² Stenotrophomonas maltophilia ¹³ |

1. Bradley SJ et al, Antimicrob Chemother 1999;42:281-286. 2. Paterson DL Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 4):S341-S345. 3. Paterson JE Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21:455-458 4. Bantar C Antimicrob Agents Chemother 2004;48:392-395. 5. Weber SG Emerg Infect Dis 2003;9:1415-1424. 6. Yagci D Antimicrob Agents Chemother. 2009;52:1287-1289. 7. Jones GL Antimicrobial Chemother. 2008;62:1245-1251. 8. Neuhauser MM. JAMA 2003;288:885-888. 9. Sakba Y. Clin Microbiol Infect 2008;14:14-21. 10. Hookman P. Dig Dis Sci 2007;52:1071-1075. 11. Padiglione AA. Antimicrobial Agents Chemother. 2008;47:2481-2488. 12. Falagas ME J Hosp Infect 2006;64:7-15. 13. Meyer E. J Hosp Infect 2006;64:238-243

Maximizando la heterogeneidad antibiótica se puede reducir la presión selectiva¹⁻⁴



La adición de un nuevo agente puede mejorar la heterogeneidad y preservar la actividad de los antibióticos de amplio espectro⁵⁻⁷

12

- Indicado para tratamiento de cIAI en adultos, causados por cepas susceptibles de:
 - *Citrobacter freundii*
 - *Enterobacter cloacae*
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella oxytoca*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Enterococcus faecales* (**Vanco susceptible**)
 - *Staphylococcus aureus* (sensible y resistente a meticilina)
 - *Streptococcus anginosus* grp. (*S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*)
 - *Bacteroides fragilis*
 - *Bacteroides thetaiotaomicron*
 - *Bacteroides uniformis*
 - *Bacteroides vulgatus*
 - *Clostridium perfringens*
 - *Peptoestreptococcus micros*

Indicaciones de Tigecyclina en CIAI

Eficacia de Tigecyclina en cIAI

Diseño del estudio: Doble ciego,
randomizado, multicéntrico



Tigecyclina 100mg IV,
luego 50 mg IV BID

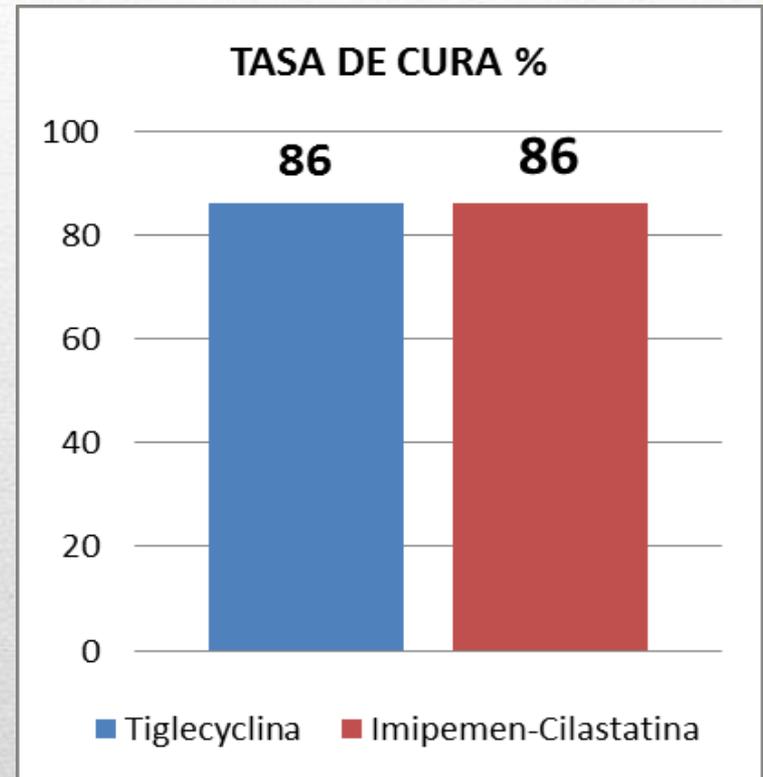


Imipenem-Cilastatina,
500 mg IV QID



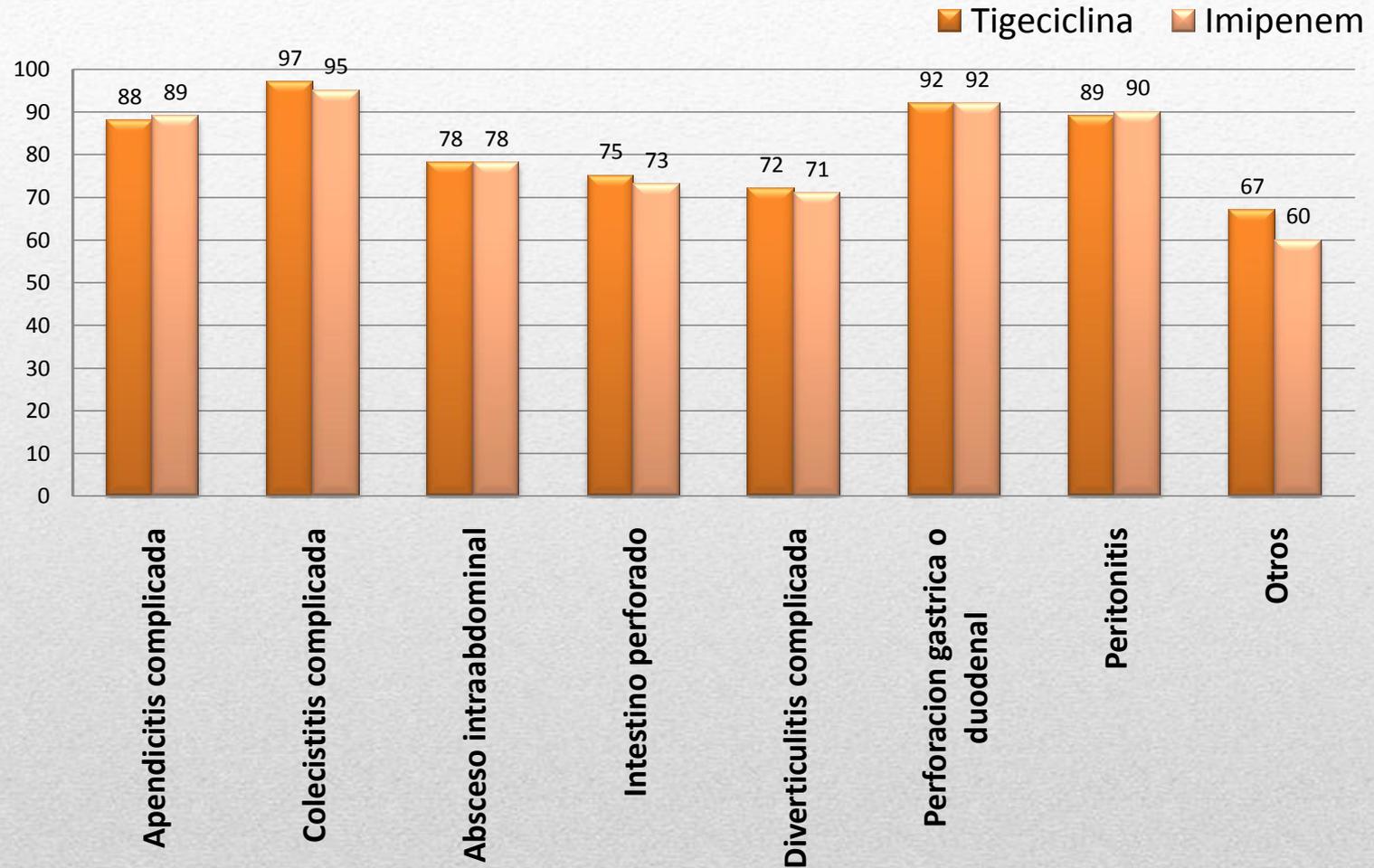
5 a 14 días

Desenlace clínico y microbiológico



Babinchak T, et al. Clin Infect Dis 2005;41(suppl 5):S354-S367

Tasas de Cura por Dx en estudios de población con cIAI



Babinchak T, et al. Clin Infect Dis 2005;41(suppl 5):S354-S367

Respuesta microbiológica a nivel paciente (población evaluable microbiologicamente)

| Response | Tigecycline | | Imipenem-cilastatin | | Difference (tigecycline– imipenem- cilastatin), % (95% CI) | Test for noninferiority, <i>P</i> | Test for differences |
|----------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--|---|-------------------------|
| | No. of patients/total | Percentage of patients (95% CI) | No. of patients/total | Percentage of patients (95% CI) | | | |
| Eradication | 441/512 | 86.1 (82.8–89.0) | 442/513 | 86.2 (82.9–89.0) | 0.0 (–4.5 to 4.4) | <.0001 | 1.0000 |
| Monomicrobial | 167/180 | 92.8 (88.0–96.1) | 175/194 | 90.2 (85.1–94.0) | 2.6 (–3.7 to 8.7) | | |
| Polymicrobial | 274/332 | 82.5 (78.0–86.5) | 267/319 | 83.7 (79.2–87.6) | –1.2 (–7.1 to 4.8) | | |
| Persistence | 60/512 | 11.7 (9.1–14.8) | 68/513 | 13.3 (10.4–16.5) | | | |
| Monomicrobial | 11/180 | 6.1 (3.1–10.7) | 17/194 | 8.8 (5.2–13.7) | | | |
| Polymicrobial | 49/332 | 14.8 (11.1–19.0) | 51/319 | 16.0 (12.1–20.5) | | | |
| Superinfection | 11/512 | 2.1 (1.1–3.8) | 3/513 | 0.6 (0.1–1.7) | | | |
| Monomicrobial | 2/180 | 1.1 (0.1–4.0) | 2/194 | 1.0 (0.1–3.7) | | | |
| Polymicrobial | 9/332 | 2.7 (1.2–5.1) | 1/319 | 0.3 (0.0–1.7) | | | |
| Overall | | | | | –0.4 (–3.8 to 4.6) ^a | | |

Babinchak T, et al. Clin Infect Dis 2005;41(suppl 5):S354-S367

Erradicación microbiológica a nivel aislamiento (población evaluable microbiologicamente)

| Isolate | Tigecycline | | Imipenem-cilastatin | |
|--|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| | No. of patients/total | Percentage of patients (95% CI) | No. of patients/total | Percentage of patients (95% CI) |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 68/87 | 78.2 (68.0–86.3) | 59/73 | 80.8 (69.9–89.1) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 12/16 | 75.0 (47.6–92.7) | 3/4 | 75.0 (19.4–99.4) |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 18/19 | 94.7 (74.0–99.9) | 20/22 | 90.9 (70.8–98.9) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 14/16 | 87.5 (61.7–98.4) | 16/17 | 94.1 (71.3–99.9) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (non-vancomycin resistant) | 26/33 | 78.8 (61.1–91.0) | 35/47 | 74.5 (59.7–86.1) |
| <i>Escherichia coli</i> | 280/325 | 86.2 (81.9–89.7) | 296/340 | 87.1 (83.0–90.4) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 19/20 | 95.0 (75.1–99.9) | 17/19 | 89.5 (66.9–98.7) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 46/52 | 88.5 (76.6–95.6) | 54/60 | 90.0 (79.5–96.2) |
| <i>Peptostreptococcus micros</i> | 13/17 | 76.5 (50.1–93.2) | 8/11 | 72.7 (39.0–94.0) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 33/39 | 84.6 (69.5–94.1) | 31/36 | 86.1 (70.5–95.3) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | |
| Methicillin resistant | 3/4 | 75.0 (19.4–99.4) | 1/3 | 33.3 (0.8–90.6) |
| Non-methicillin resistant | 26/28 | 92.9 (76.5–99.1) | 22/24 | 91.7 (73.0–99.0) |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 103/119 | 86.6 (ND) | 60/79 | 75.9 (ND) |

Babinchak T, et al. Clin Infect Dis 2005;41(suppl 5):S354-S367

Eficacia de Tigecyclina en cIAI: Comparacion open-label contra CTX/Met (Américas)

Diseño del estudio: multicéntrico, randomizado, open-label

Randomización

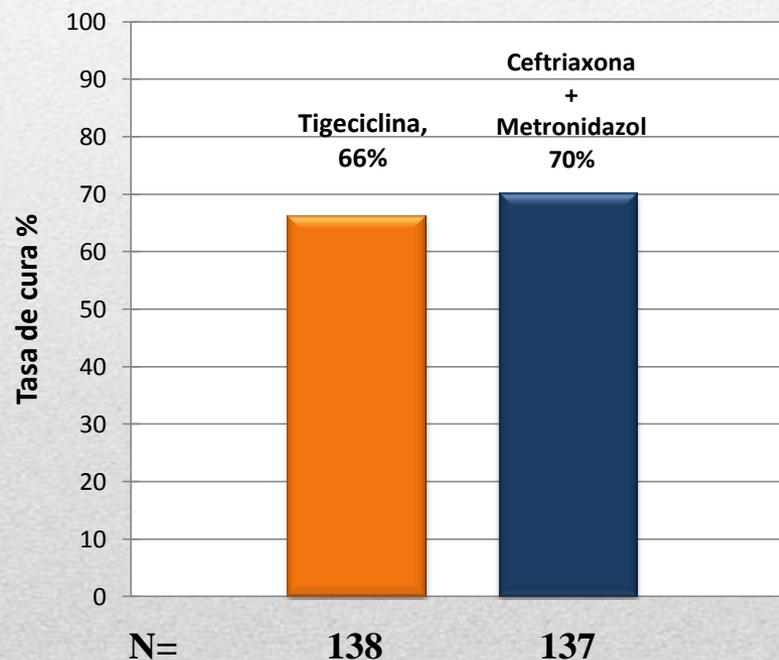
Tigecyclina 100mg IV, luego 50 mg IV BID

Ceftriaxona 2g/d + Metronidazol, 1-2g/d

4 a 14 días

Desenlace clínico y microbiológico

Eficacia de Tigecyclina en cIAI: Comparacion open-label contra CTX/Met



Towfigh S, et al. Clin Microbiol infect. 2010 Aug;16(8):1274-81

Eventos adversos comunes emergentes durante el tratamiento en estudios con cIAI

| Eventos adversos | % de Pacientes | |
|------------------|---------------------|------------------------------|
| | Tigecyclina (n=817) | Imipenem-Cilastatina (n-825) |
| Nausea | 24.4 | 19.0 |
| Vómitos | 19.2 | 14.3 |
| Cefalea | 3.4 | 5.8 |
| Flebitis | 2.0 | 4.0 |
| Infección | 10.2 | 5.5 |
| Bilirubinemia | 2.7 | 1.2 |
| Ictericia | 1.0 | 0.1 |

P<0.05 para todos los valores anteriores

19

Babinchak T, et al. Clin Infect Dis 2005;41(suppl 5):S354-S367

Eventos adversos comunes emergentes durante el tratamiento Tigecyclina y CTX/Met (Américas)

| Eventos adversos | % de Pacientes | |
|---------------------------|------------------------|----------------------------------|
| | Tigecyclina (n=236) | Imipenem- Cilastatina (n-231) |
| Nausea | 38.6 | 27.7 |
| Leucocitosis | 8.1 | 1.7 |
| Trombosis venosa profunda | 3.4 | 0.4 |
| Candidiasis oral | 3.4 | 0.4 |
| Alteración del gusto | 0.8 | 3.9 |
| Edema generalizado | 0.4 | 3.0 |
| Atelectasia | 0.0 | 3.0 |

P<0.05 para todos los valores anteriores

20

Towfigh S, et al. Clin Microbiol infect. 2010 Aug;16(8):1274-81

Tasas de discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos en estudios cIAI

| Body system adverse event ^a | Tigecycline (<i>n</i> = 817) | Imipenem- cilastatin (<i>n</i> = 825) | <i>p</i> ^b |
|--|----------------------------------|--|-----------------------|
| Any adverse event | 21 (2.6) | 12 (1.5) | .116 |
| Nausea | 2 (0.2) | 3 (0.4) | 1.000 |
| Vomiting | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 1.000 |

Metabolismo y excreción de Tigecyclina

- Eliminado sin cambios primariamente por la ruta biliar/fecal
- No afecta la actividad de las isoformas del citocromo P450 (CYP)
- Tiene un bajo potencial para interactuar con otras drogas



- Tigecyclina está indicado en cIAI en adultos
- Agente de amplio espectro (excepto *Pseudomonas*)
- Puede ser usado en pacientes con alergia a Penicilina
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con falla renal o insuficiencia hepática leve a moderada

Tigecyclina. Resumen

23

INFECCIONES INTRAABDOMINALES COMPLICADAS

CASO CLINICO

24

- Varón, 65 años, con historia de HTA de 25 años de evolución
 - Tto HCTZ
- Dx de Fibrilación auricular hace 10 años
 - Tto con warfarina y antiarrítmicos
- Dx de AR hace 5 años
 - Tto Etanercept
- Tratado hace 6 meses por NAC leve
 - Tto quinolona orañ

Historia clínica

25

- Signos vitales al ingreso a EMG
 - T°:39.2°C, PA: 160/110 mm Hg, FC: 110/m, FR; 21/m
- Examen Físico
 - Luce agudamente enfermo, con distress respiratorio moderado
 - Ausencia de ruidos intestinales en el examen abdominal, dolor importante a la palpación y rebote positivo
 - TR: Dolorabilidad anterior
- Se indican labs
- Se obtiene hemocultivos
- TAC y EKG

Examen Físico: EMG

26

- Hm: 22,000/mm³ (20-70-0-1-4-5)
- Hb: 15.2 gr/dl
- Plaquetas 350,000/mm³
- TGO 35 U/L
- TGP 36 U/L
- Prot totales: 8.3 gr/dl Alb: 4.2 g/dl
- Bilirrubinas 0.8 g/dl
- INR: 1.4
- Heces: heme positivo, pero sin sangre franca visible.
- EKG: Ritmo sinusal normal

Resultados de laboratorio

27

- Creatinina: 1 mg/dl
- Urea: 35 mg/dl
- Glucosa: 125 mg/dl
- Na: 142 mmol/L
- K 3.8 mmol/L
- Cl 102 mmol/L
- Bicarbonato: 27 mmol/L
- AGAP 13 mmol/L

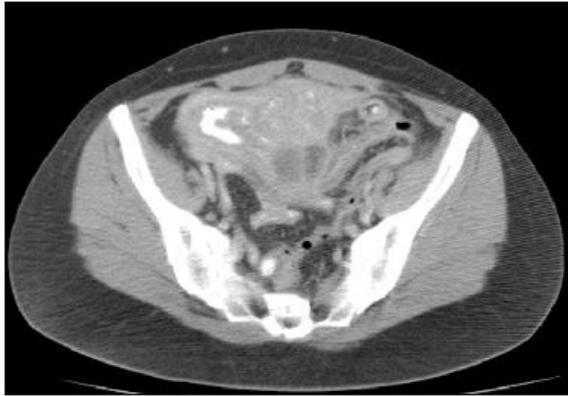
Resultados de laboratorio

28



Resultado de imágenes

29



Formación de absceso



Peritonitis

- Infecciones Intraabdominales Complicadas (cIAI):
 - Extensión mas allá de la serosa de origen, dentro del espacio peritoneal y está asociado tanto con formación de absceso o con peritonitis
 - Requiere ya sea cirugía o drenaje percutáneo para control de la fuente, así como terapia antimicrobiana

Solomkin JS, et al. Clin Infect Dis. 2003; 37:997-1005

Definición de Infección Intraabdominal Complicada (cIAI)^{BO}

- Diagnóstico rápido⁽¹⁾
- Identificación de pacientes de alto riesgo⁽¹⁾
- Resucitación con fluidos⁽²⁾
- Terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro⁽³⁾
- Control de la fuente
 - Drenaje subcutáneo de absceso⁽²⁾
 - Remoción quirúrgica⁽⁴⁾

1. Solomkin JS, et al. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:997-1005
2. Barie PS, et al. *Arch Surg.*1997; 132:1294-1302
3. Mazuzski JE, et al. *Surg Infect.* 2002;3:175-233
4. Laroche M. Harding G. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:542-550

Principios de manejo en cIAI

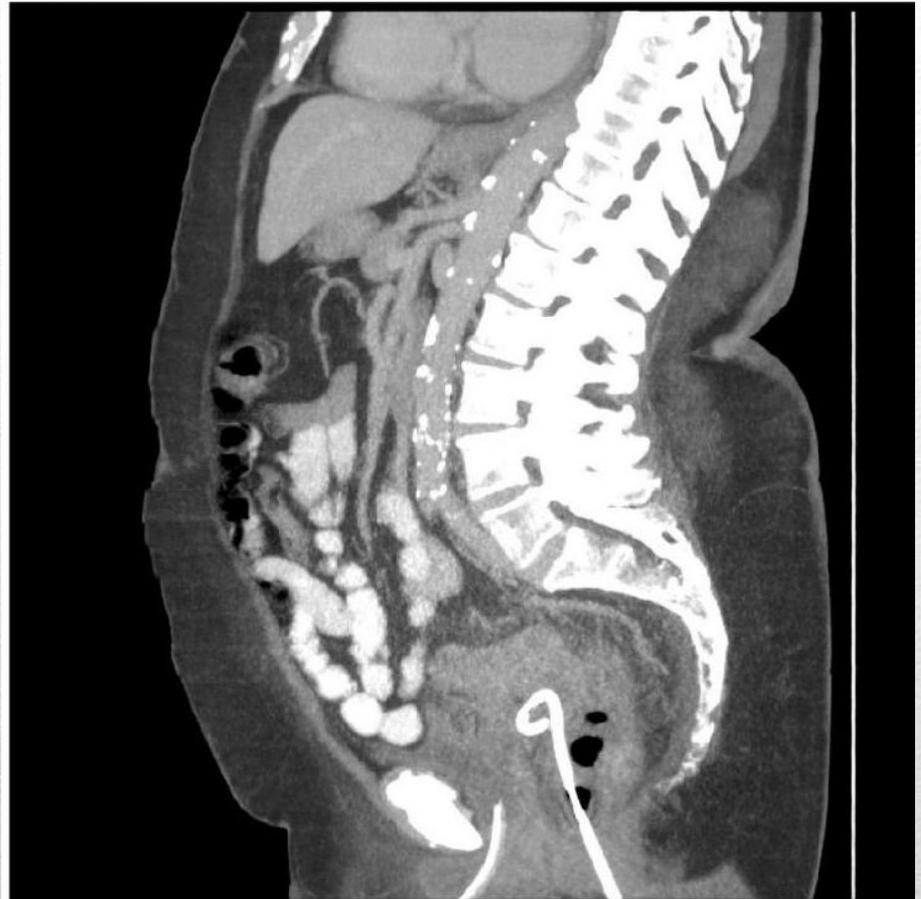
31

- Febril
- Agudamente enfermo
- Actualmente tratado por HTA, AR, y FA
- Medicamentos que usa: HCTZ, antiarrítmicos, warfarina, y etanercept
- Exposición previa a quinolonas hace 6 meses por NAC
- El paciente es ahora admitido al hospital para tratamiento

Consideraciones terapéuticas

32

- El paciente es enviado a Radiología intervencionista
 - Aspiración guiada y drenaje pecutáneo
 - 80 ml de pus mal oliente, marrón, enviado a cultivo
 - Se deja catéter



Control de la fuente

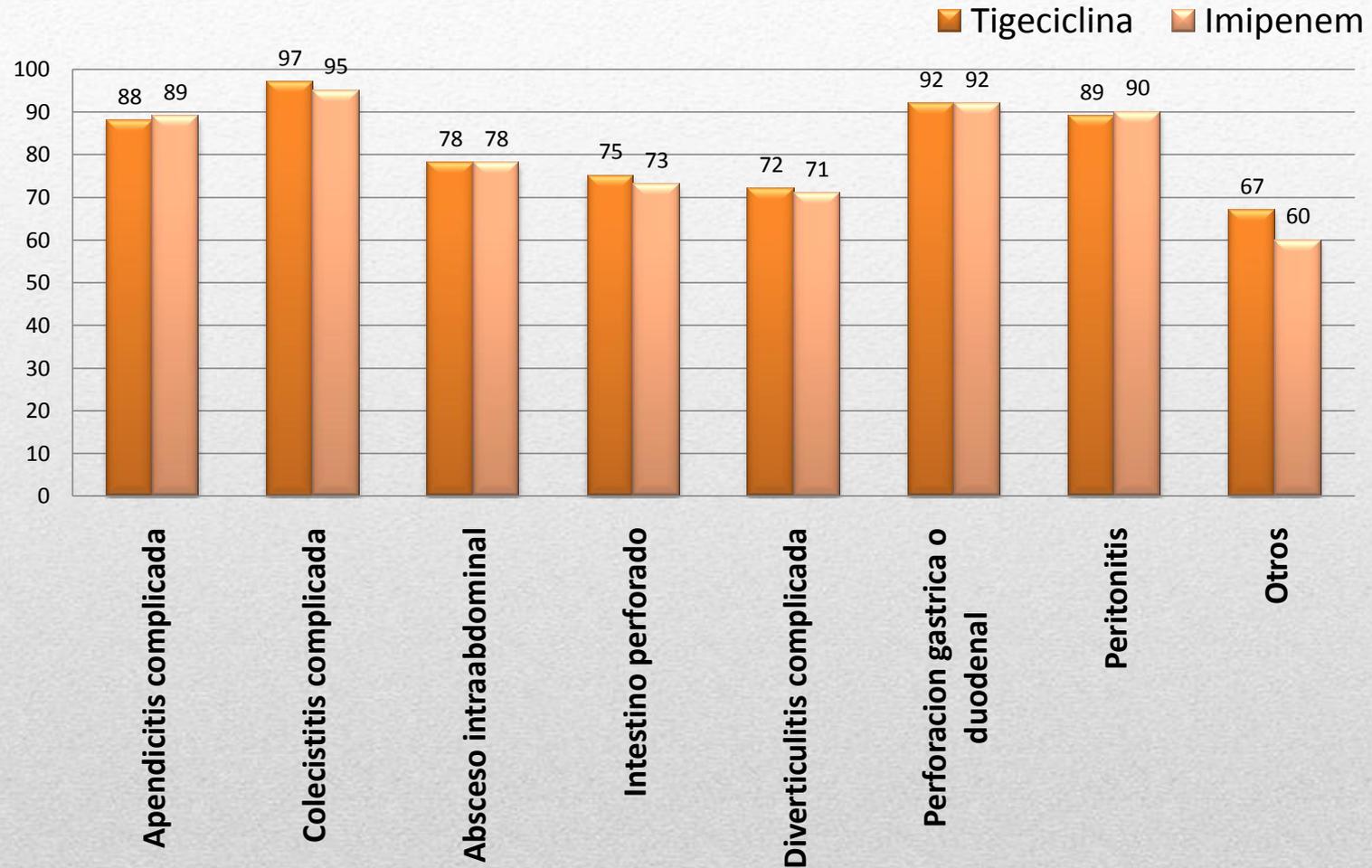
33

- ¿Qué opción(es) antimicrobiana(s) consideraría en este paciente?

Opciones terapéuticas

34

Tasas de Cura por Dx en estudios de población con cIAI



Babinchak T, et al. Clin Infect Dis 2005;41(suppl 5):S354-S367

Erradicación microbiológica a nivel aislamiento (población evaluable microbiologicamente)

| Isolate | Tigecycline | | Imipenem-cilastatin | |
|--|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| | No. of patients/total | Percentage of patients (95% CI) | No. of patients/total | Percentage of patients (95% CI) |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 68/87 | 78.2 (68.0–86.3) | 59/73 | 80.8 (69.9–89.1) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 12/16 | 75.0 (47.6–92.7) | 3/4 | 75.0 (19.4–99.4) |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 18/19 | 94.7 (74.0–99.9) | 20/22 | 90.9 (70.8–98.9) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 14/16 | 87.5 (61.7–98.4) | 16/17 | 94.1 (71.3–99.9) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (non-vancomycin resistant) | 26/33 | 78.8 (61.1–91.0) | 35/47 | 74.5 (59.7–86.1) |
| <i>Escherichia coli</i> | 280/325 | 86.2 (81.9–89.7) | 296/340 | 87.1 (83.0–90.4) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 19/20 | 95.0 (75.1–99.9) | 17/19 | 89.5 (66.9–98.7) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 46/52 | 88.5 (76.6–95.6) | 54/60 | 90.0 (79.5–96.2) |
| <i>Peptostreptococcus micros</i> | 13/17 | 76.5 (50.1–93.2) | 8/11 | 72.7 (39.0–94.0) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 33/39 | 84.6 (69.5–94.1) | 31/36 | 86.1 (70.5–95.3) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | |
| Methicillin resistant | 3/4 | 75.0 (19.4–99.4) | 1/3 | 33.3 (0.8–90.6) |
| Non-methicillin resistant | 26/28 | 92.9 (76.5–99.1) | 22/24 | 91.7 (73.0–99.0) |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 103/119 | 86.6 (ND) | 60/79 | 75.9 (ND) |

- Cultivo de absceso:
 - Bacterias Gram negativas moderadas
 - *Bacteroides fragilis*
 - Escherichia coli resistente a ampicilina, ampicilina/sulbactam y levofloxacin
- Hemocultivos:
 - Negativos

Resultado de cultivos

37

Eficacia de Tigecyclina en cIAI

Diseño del estudio: Doble ciego,
randomizado, multicéntrico



Tigecyclina 100mg IV,
luego 50 mg IV BID

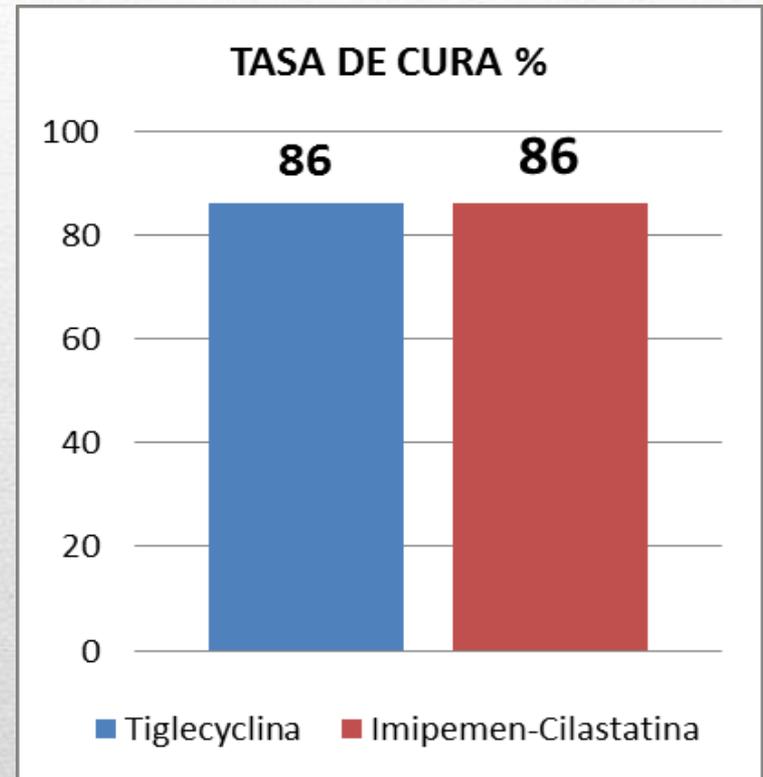


Imipenem-Cilastatina,
500 mg IV QID



5 a 14 días

Desenlace clínico y microbiológico



Babinchak T, et al. Clin Infect Dis 2005;41(suppl 5):S354-S367

- El paciente es admitido a UCIN donde permanece por un total de 10 días
- Recibe Tigeciclina 50 mg cada 12 horas
 - Mejoría sintomática gradual
 - Colonoscopia y biopsia de pared intestinal no revelan signos de malignidad
- Al día 5to la fiebre cae
 - Leucocitosis desciende a 12,000/mm³
 - Recuento diferencial normal
- Previo al alta
 - INR monitorizado 2.1
 - Régimen con warfarina y anti arrítmicos se reinstala

Tratamiento y Seguimiento

39

- Tigecyclina está indicado en cIAI en adultos
- Agente de amplio espectro (excepto *Pseudomonas*)
- Puede ser usado en pacientes con alergia a Penicilina
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con falla renal o insuficiencia hepática leve a moderada

Tigecyclina. Resumen

40

- La epidemiología y lamicrobiología de las cIAI está cambiando
 - Aumento de patógenos resistentes
- El control de la fuente es fundamental
- Una adecuada terapia empírica antibiótica se correlaciona con éxito clínico
- La monoterapia con Tigecyclina ha demostrado eficacia en cIAI
- Tigecyclina tiene una espectro antibiótico que incluye actividad contra muchos patógenos resistentes.

Conclusiones



GRACIAS

Dr. Alex Castañeda Sabogal

Dpto de Medicina – Unidad de Infectología
Hospital IV EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray” Trujillo

e-mail: alnacasa@hotmail.com

Clínica Peruano Americana Of. 319 – Trujillo