



Obrigada por ver esta apresentação

**Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é
propriedade do autor.**

**É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no
contexto do 18º Congresso Nacional de Pediatria, para seu
uso pessoal, tal como submetido pelo autor**

© 2017 pelo autor



**18º CONGRESSO
NACIONAL
DE PEDIATRIA**

**25 — 27 out 2017
Centro de Congressos
Alfândega do Porto**



INFEÇÕES POR BACTÉRIAS GRAM NEGATIVAS PRODUTORAS DE ESBL



CATARINA GOUVEIA

UNIDADE INFECCIOLOGIA

HOSPITAL DONA ESTEFÂNIA, CHLC

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

INTRODUÇÃO

Infeções por Bactérias Gram negativas multiresistentes

Aumentado nas últimas décadas

Aumento da morbidade e mortalidade

Difíceis de tratar

Nosocomiais, mas também na comunidade

Laxminarayan R,. LancetInfect Dis 2013;13
www.cdc.gov/drugresistance/index.html



PROBLEMA

Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015



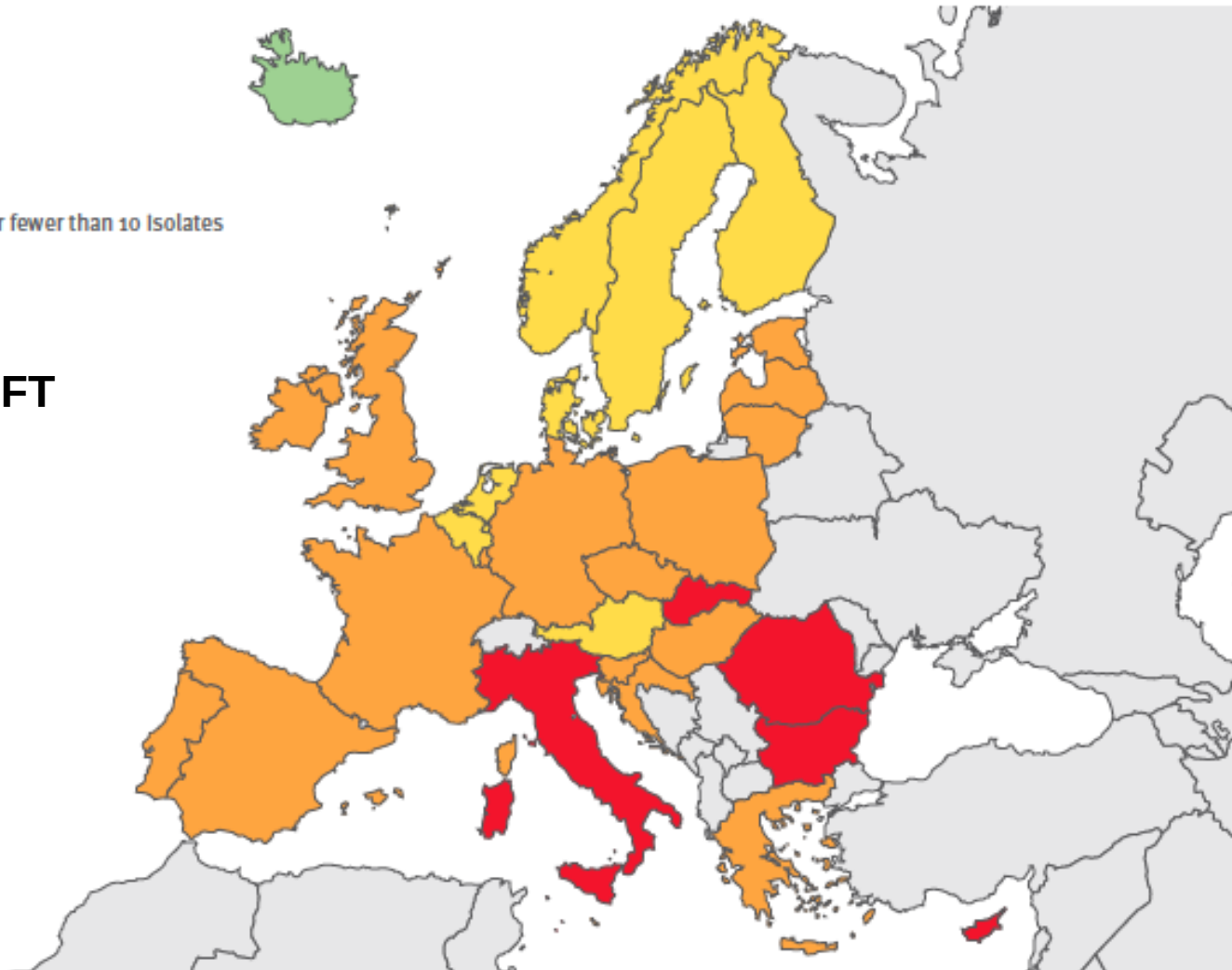
Resistência CFT

11.9 % 2012

->13.1 % 2015

Non-visible countries

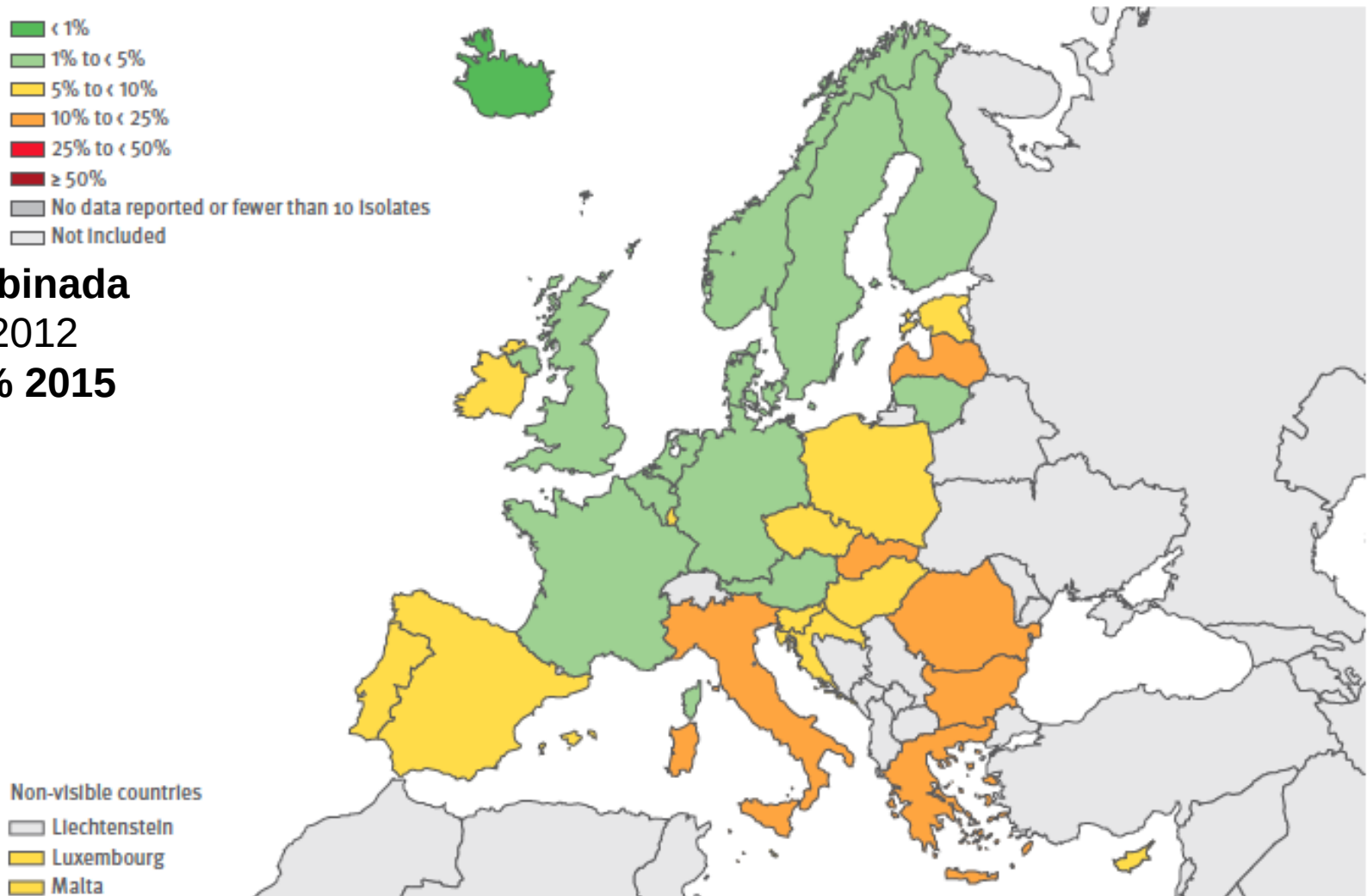
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



PROBLEMA



Figure 3.5. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2015



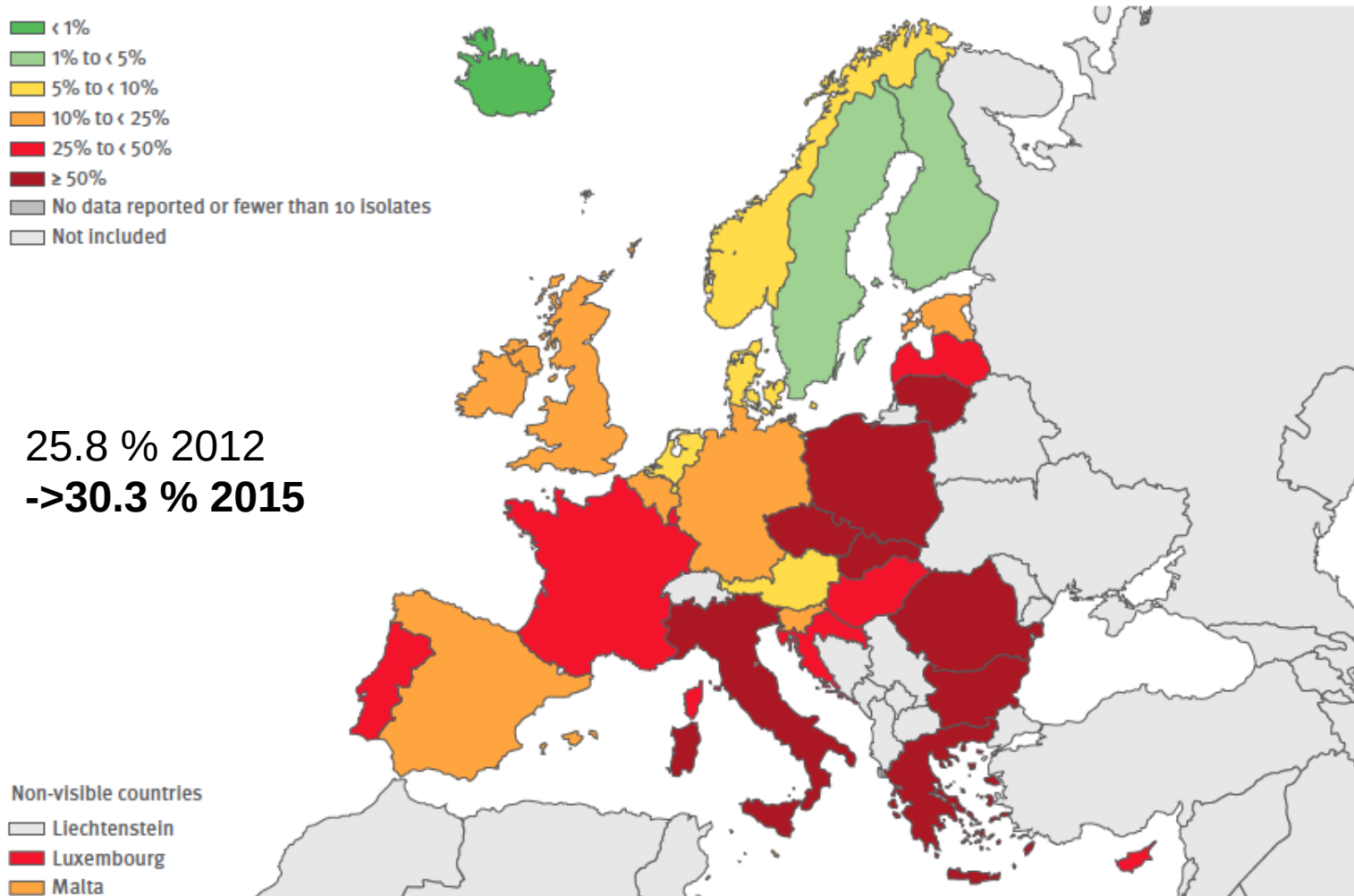
R combinada

4.9 % 2012

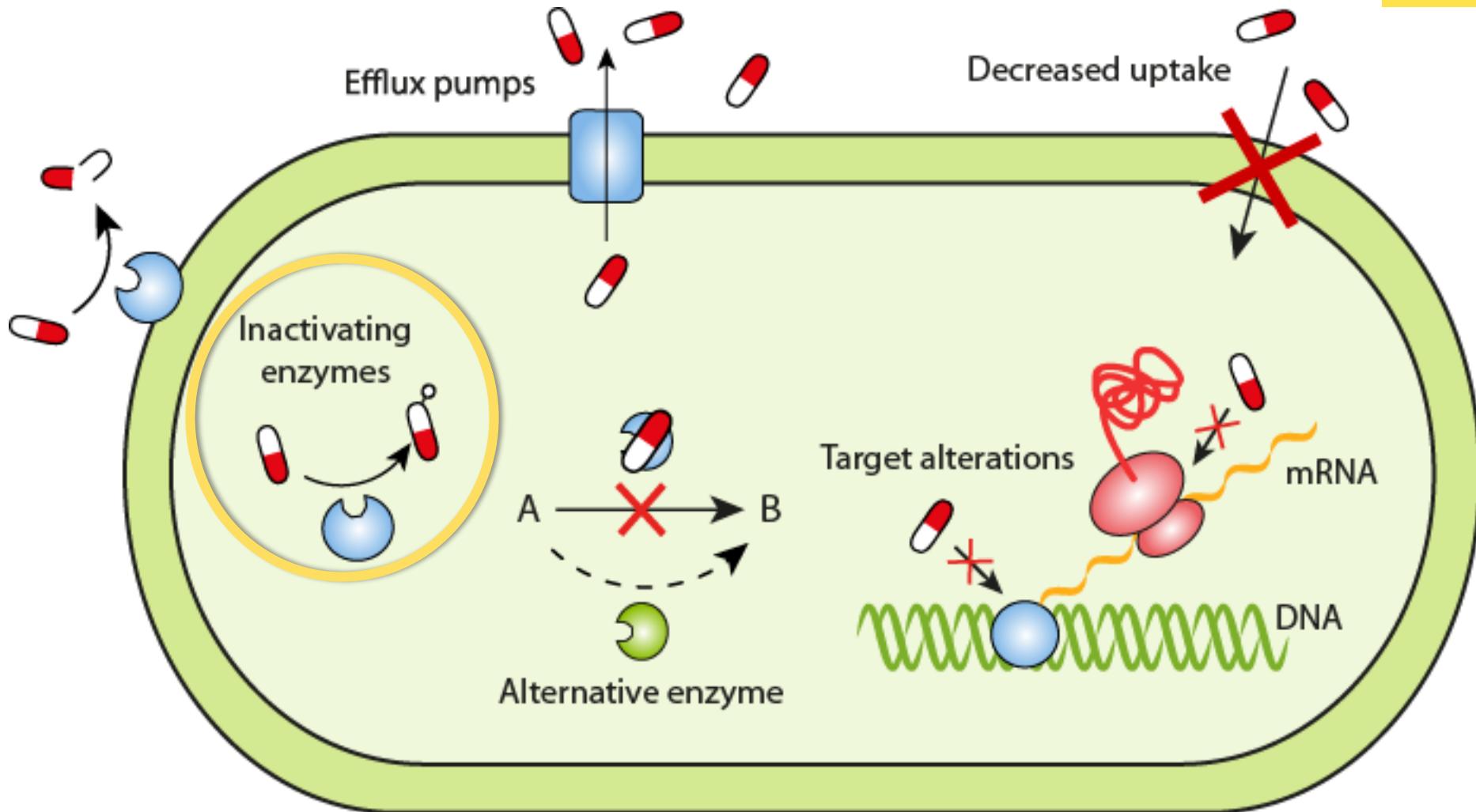
->5.3 % 2015

PROBLEMA

Figure 3.7. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015



MECANISMOS RESISTÊNCIA



DEFINIÇÕES

β -lactamases



Table 1. Common clinically encountered β -lactamases

Enzyme type	Examples	Hydrolyzes cephalosporins	Hydrolyzes carbapenems	Detected by ESBL test
β -Lactamase	SHV ^a , TEM ^a	No	No	N/A
AmpC	Chromosomal AmpC CMY	Yes	No	No
ESBL	SHV ^a , TEM ^a , CTX-M	Yes	No	Yes
Metallo β -lactamase (carbapenemase)	NDM, IMP, VIM	Yes	Yes	No
Carbapenemase	KPC	Yes	Yes	No

DEFINIÇÕES ESBL

ESBL (β -lactamase de espectro estendido)

β -lactamases que hidrolisam

- cefalosporinas espectro alargado (ceftriaxona, ceftazidima)
- cefalosporinas de 1^a ou 2^a geração
- penicilinas e monobactâmicos

Não confere R cefamicinas ou carbapenems

Inibida por ácido clavulânico ou tazobactam

Frequente R cruzada quinolonas, aminoglicosídeos, sulfonamidas

Mutações *minor*...Testes fenotípicos

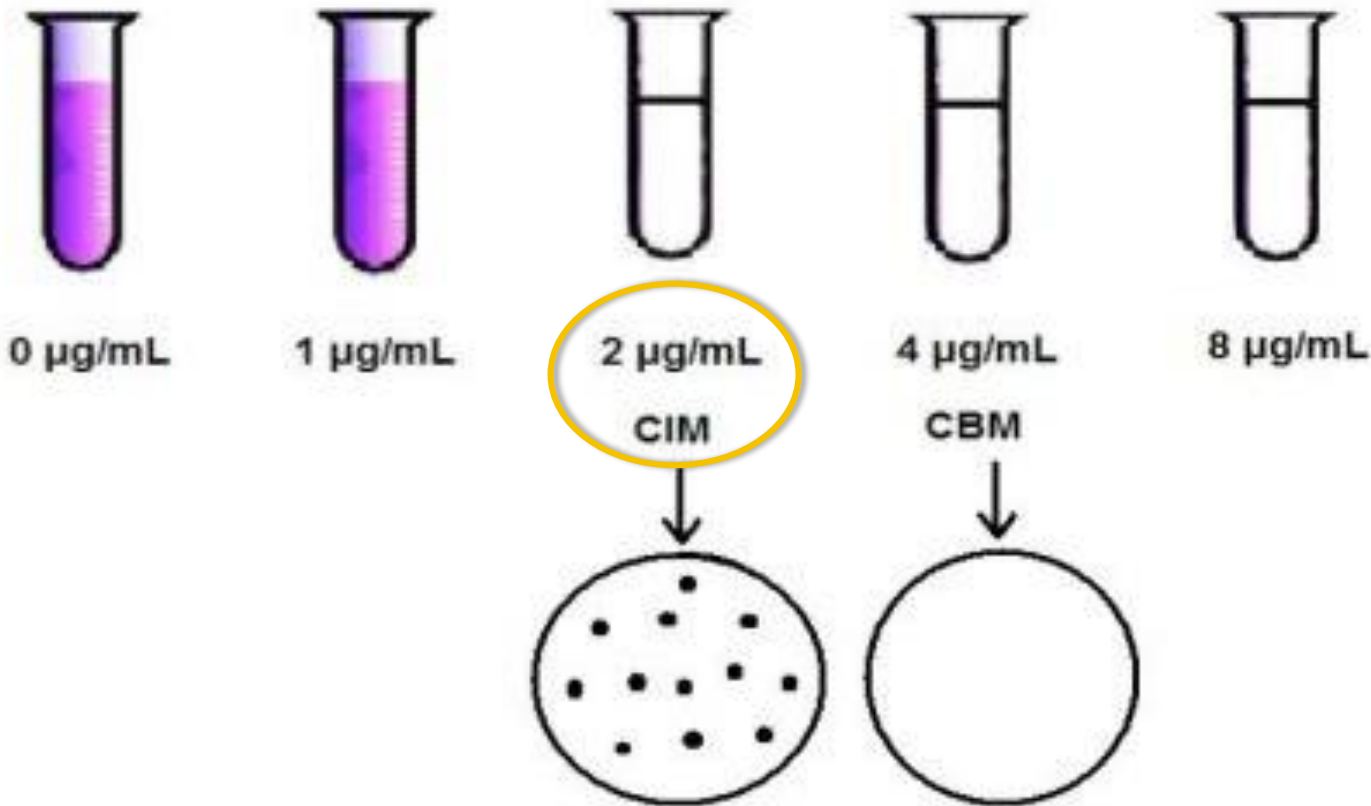
SHV, TEM e CTX-M



MÉTODOS RESISTÊNCIA



Métodos quantitativos

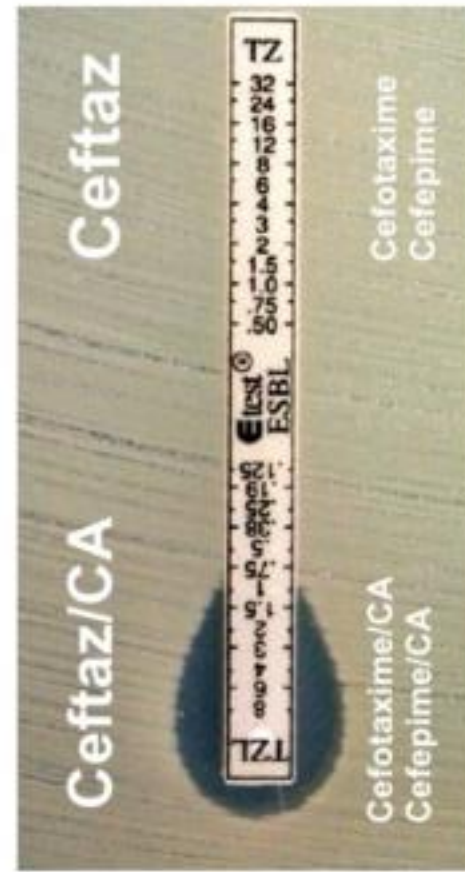
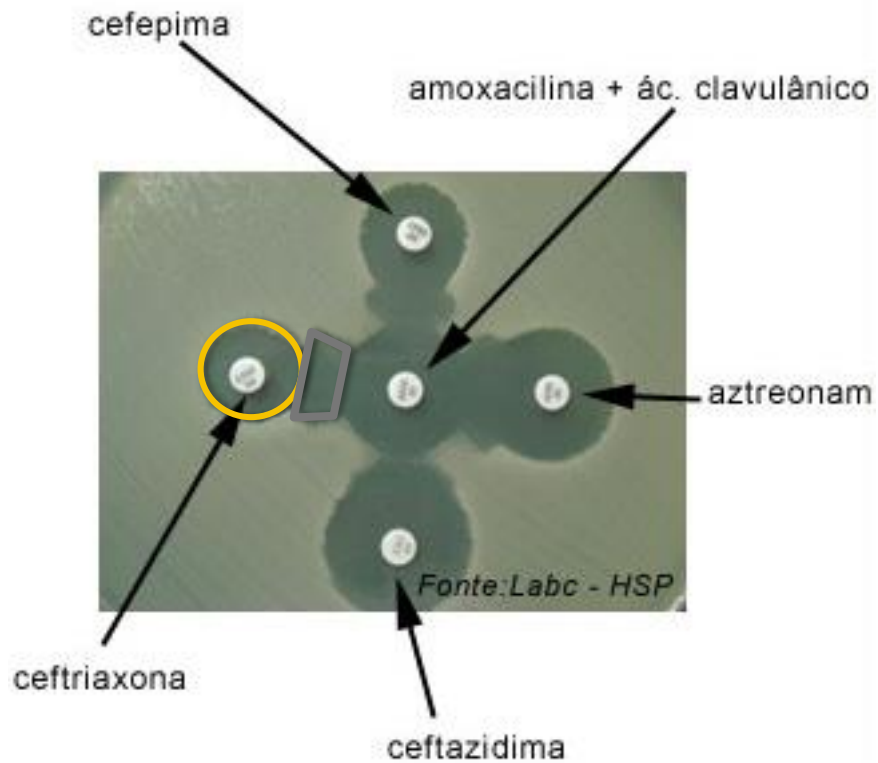


Concentração de antimicrobiano que inibe completamente o crescimento bacteriano em condições definidas

MÉTODOS RESISTÊNCIA

E test

Difusão em Agar



DEFINIÇÕES ESBLs



Testes sensibilidade antimicrobianos (TSA)

- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)

Alterados ...

MIC...>95% bacterias MICs<8mg/L

Parâmetros FK-PD ($T > MIC$)

Modelos clínicos

Dudley M. Clin Infect Dis 2013; 56:1301–9

RESISTÊNCIA



Redução da resposta clinica associada a $\uparrow$ MIC

Table 1. Clinical Outcome by Minimum Inhibitory Concentration in 42 Patients With Bacteremia Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing Various β -Lactamases Treated With Cephalosporin Monotherapy

MIC, mg/L	% Response	% Failure
≤ 1	81	19
2	67	33
4	27	73
≥ 8	11	89

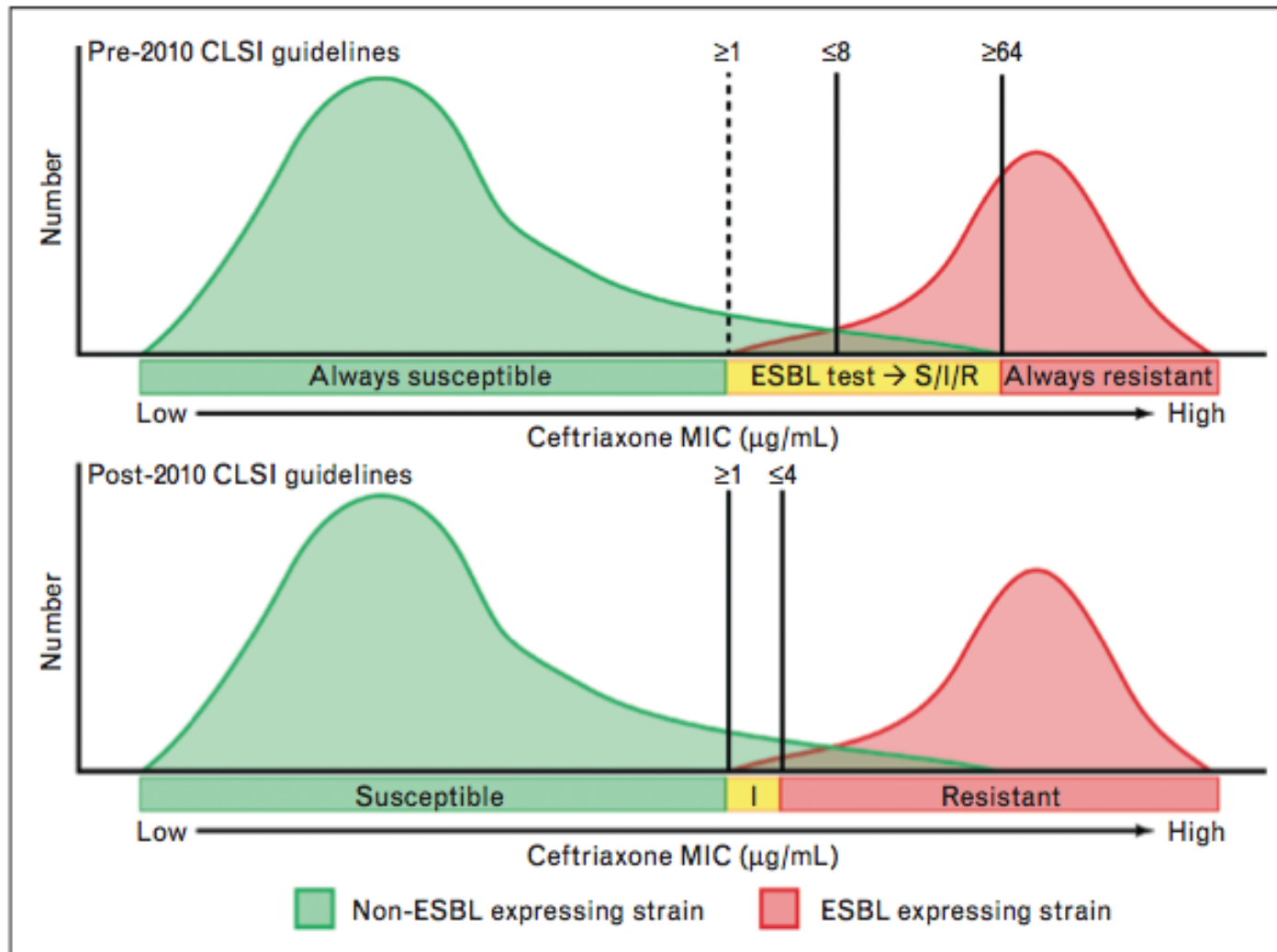
Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

Source: Craig et al [6].

Andes D, Craig WA. Clin Microbiol Infect 2005

DEFINIÇÕES

Novo MIC Ceftriaxone

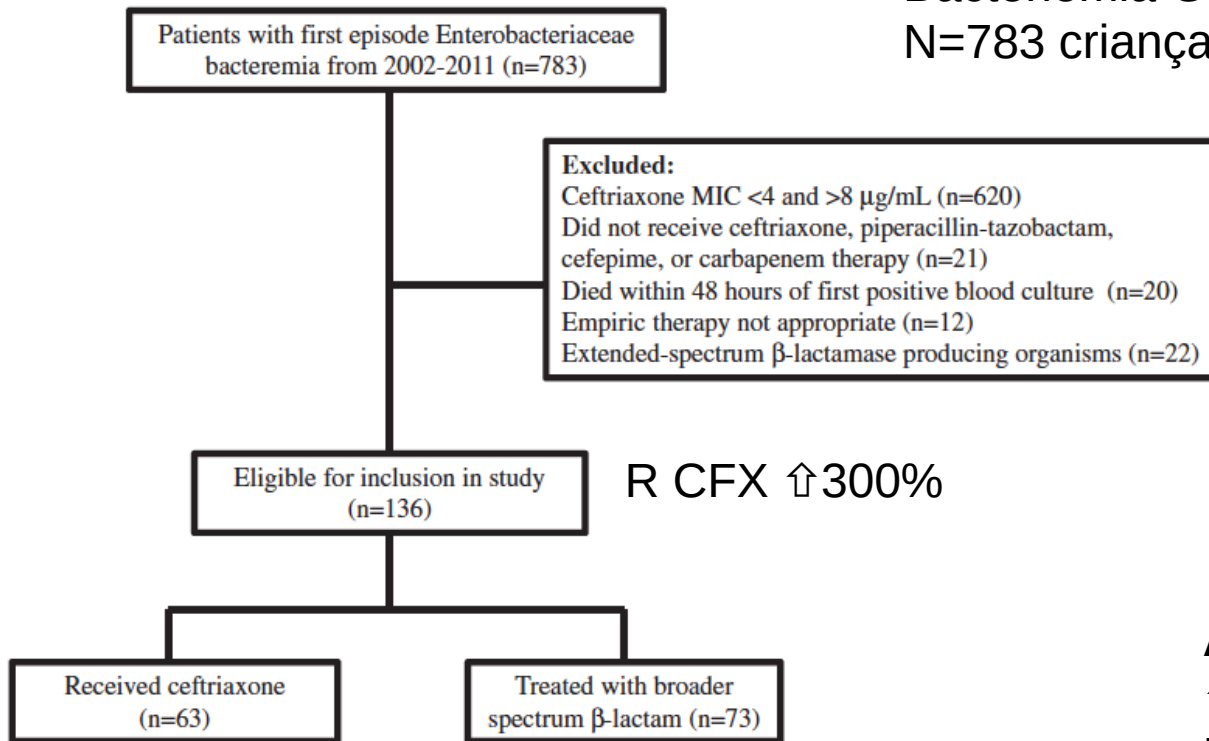


DEFINIÇÕES. IMPACTO?



Tamma *et al*, *Pediatr Infect Dis J* 2013

Bacteriemia GN, 10 anos
N=783 crianças



R CFX ↑300%

Alteração MICs

↑ utilização CP

PK-PD pediátricos

ESBL não testadas

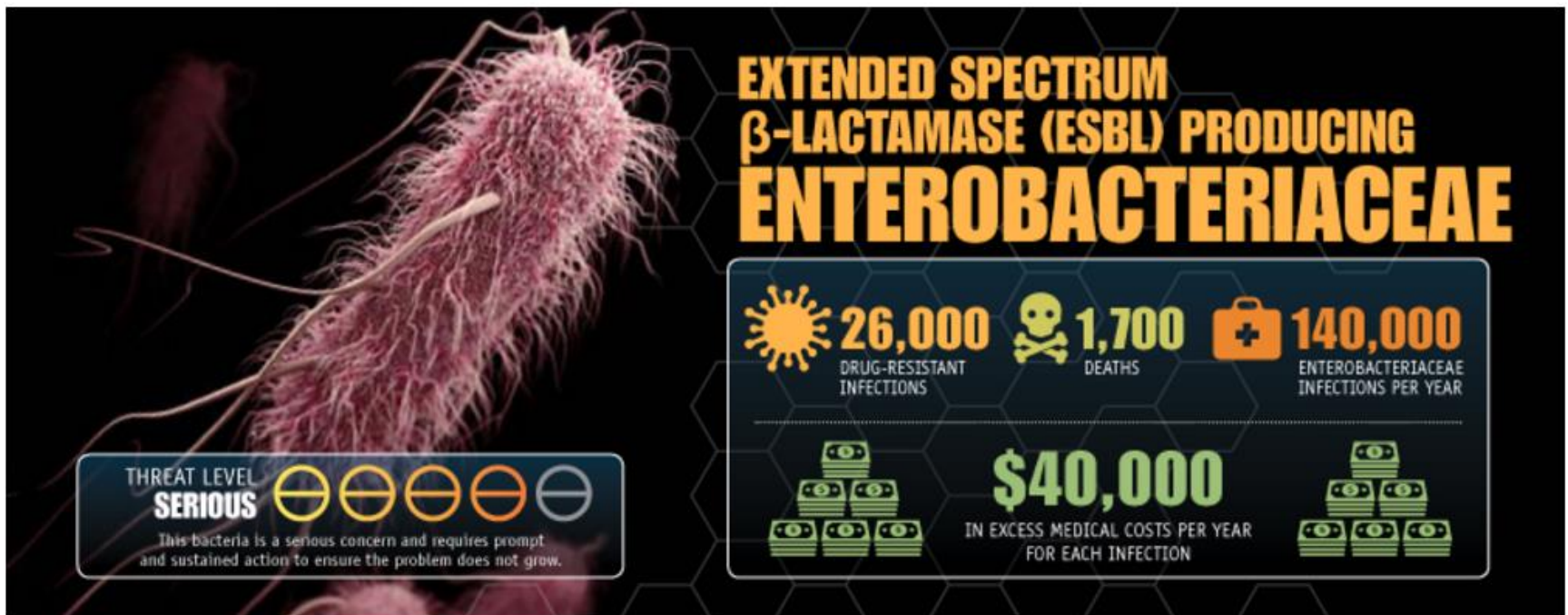
Mortalidade 30 dias/ recidiva semelhante

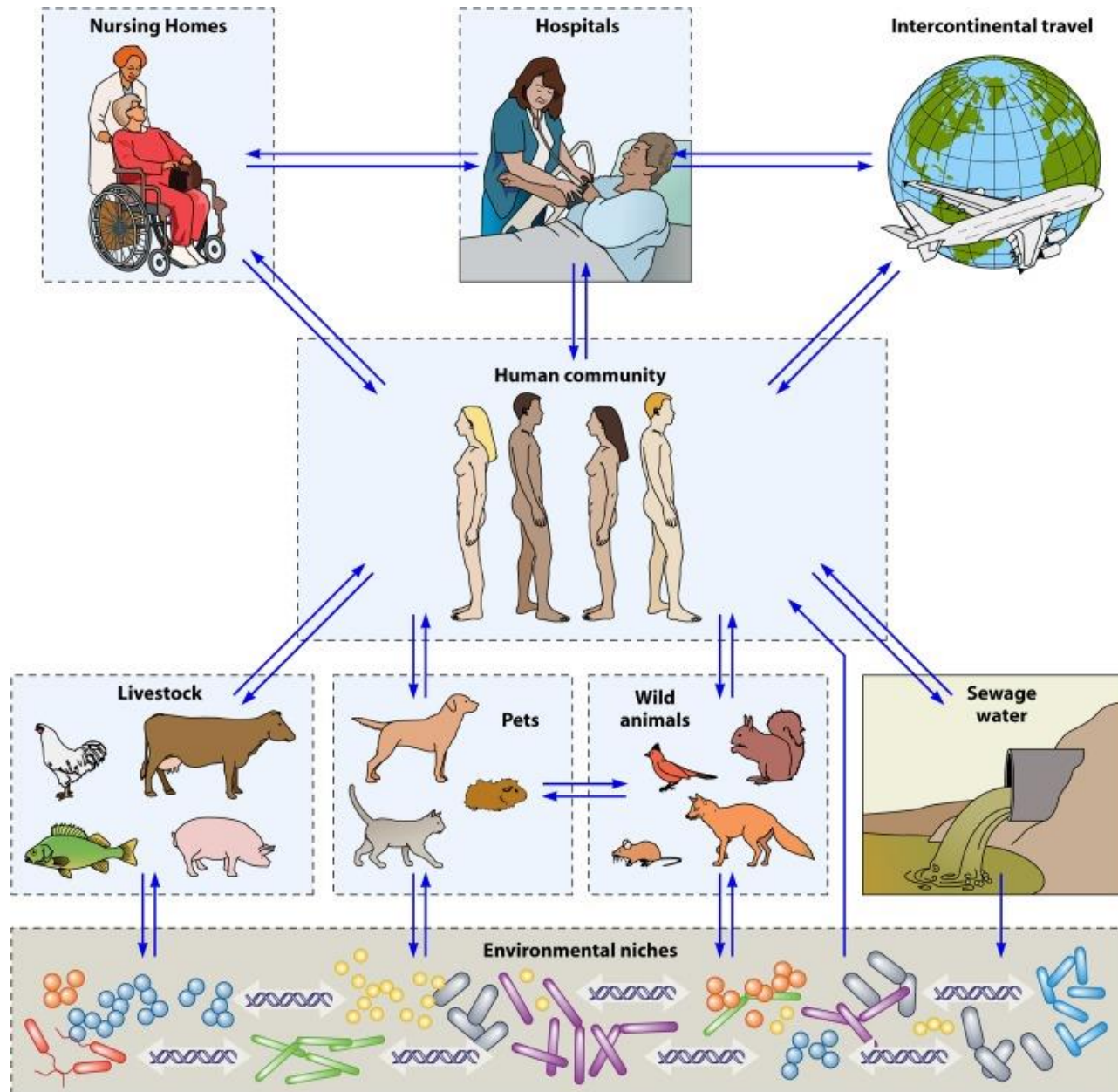
EPIDEMIOLOGIA ESBL

Anos 90 Disseminação CTX-M

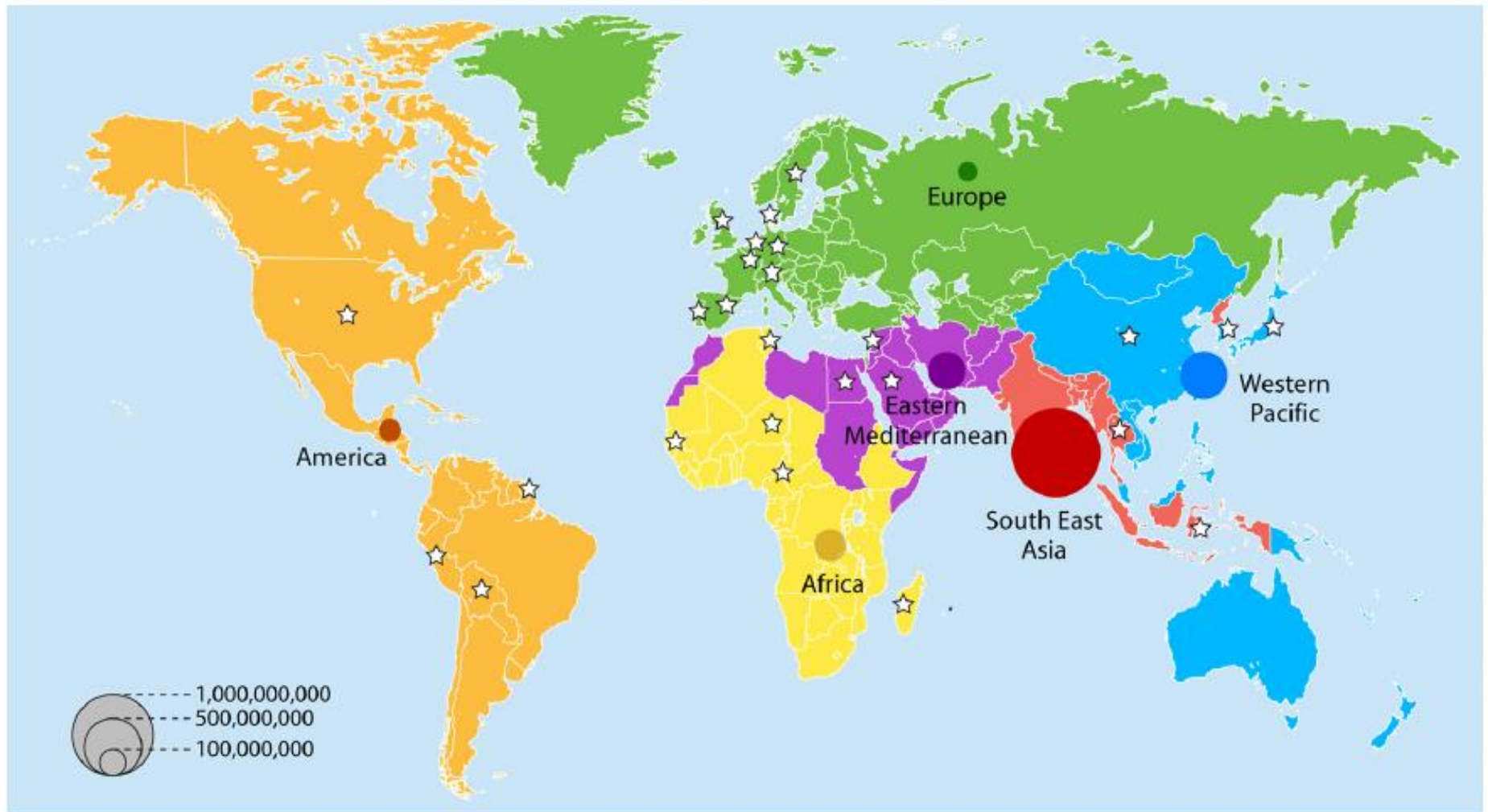
E.coli ST131 com CTX-M-15

Associada a multiresistência





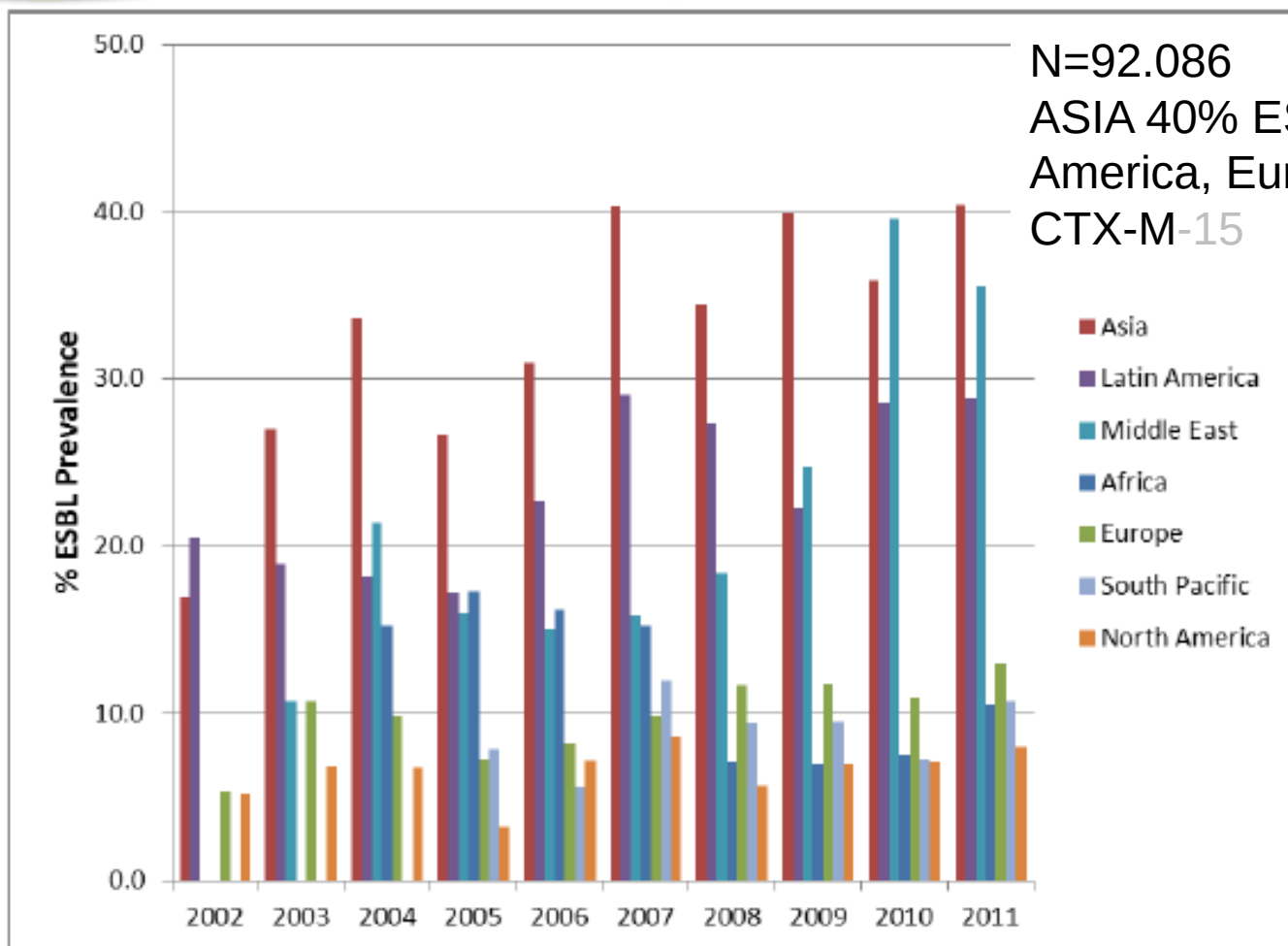
EPIDEMIOLOGIA



EPIDEMIOLOGIA



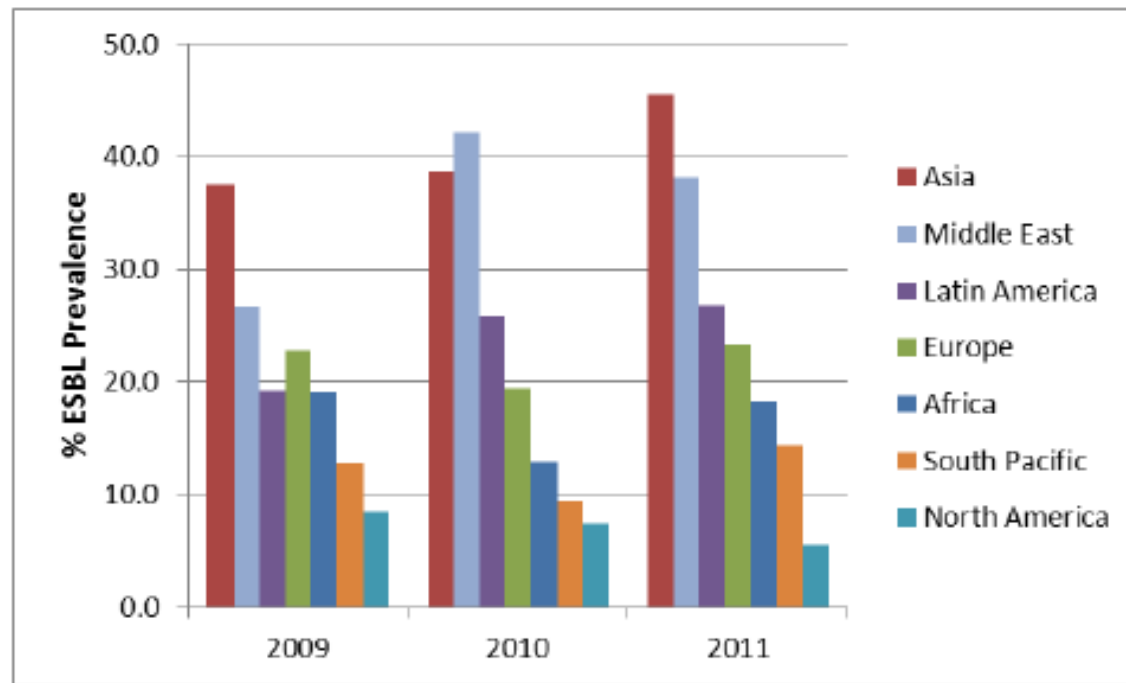
Figure 2. Prevalence of ESBLs in *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* and *P. mirabilis* from intra-abdominal infections by region from SMART 2002 to 2011.



EPIDEMIOLOGIA



Figure 3. Prevalence of ESBLs in *E. coli*, *K. pneumonia*, *K. oxytoca* and *P. mirabilis* from urinary-tract infections by region from SMART 2009 to 2011.



N=24.705
CTX-M

SENTRY, EUA 12,2% ESBL

EPIDEMIOLOGIA



Table 2. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Children: Epidemiology, Molecular Characterization, *bla* Genes

Region/Country	Study	Study Years	Mode of Acquisition	Demographics: Clinical Unit, % Female	Source of Isolate	No. of ESBL-Producing Isolates ^a	Dominant ESBL Genotype (% of Isolates)	Predominant ESBL Enzyme ^b (% of Isolates)
North America								
United States	Qin et al (2008) [49]	1999–2007	CA, HA	All, NS	NS	39 [36]	<i>bla</i> _{CMY} (38.7), <i>bla</i> _{TEM} (34.7)	NS
United States	Weissman et al (2013) [14]	1999–2007	CA, HA	All, 75	NS	22 [21]	<i>bla</i> _{CMY} (38.8), <i>bla</i> _{CTX-M} (34.7)	CMY-2 (38.8), CTX-M-15 (20.4)
United States	Chandramohan et al (2012) [50]	2010–2011	NS	All, NS	Urine, blood, wound, sputum	94	<i>bla</i> _{CTX-M} (74.5), <i>bla</i> _{TEM} (27.7)	CTX-M-15 (59.6), CTX-M-14 (12.8)
Europe								
Croatia	Bedenic et al (2012) [51]	2002–2003	NS	All, 66.6	Urine	77	<i>bla</i> _{SHV} (74), <i>bla</i> _{TEM} (28.6)	SHV-5 (66.2), SHV-2 (3.9)
France	Morgand et al (2014) [52]	2008–2012	CA, HA	All, 65.5	Urine, blood, CSF, sputum, peritoneal fluid	57	<i>bla</i> _{CTX-M} (89.5), <i>bla</i> _{TEM} (8.8)	CTX-M-15 (38.6), CTX-M-14 (24.6)
Hungary	Kristóf et al (2007) [53]	2001–2005	HA	NICU, 51.3	Blood, urine, CSF, sputum	39	<i>bla</i> _{SHV} (100)	SHV-5 (76.9), SHV-12 (23.1)
Poland	Wójkowska-Mach et al (2013) [54]	2009	HA	NICU, 46.9	Sputum, blood, urine, peritoneal fluid, amniotic fluid	47	<i>bla</i> _{CTX-M} (89.4), <i>bla</i> _{SHV} (8.5)	CTX-M-3 (48.9), CTX-M-15 (27.6)
South/Central America								
Brazil	Pereira et al (2013) [55]	2007–2010	HA	All, 48.5	Blood	11	<i>bla</i> _{CTX-M} (63.6), <i>bla</i> _{SHV} (45.4)	NS
Uruguay	García-Fulgueiras et al (2011) [56]	2009	CA, HA	All, NS	Urine, blood, feces, wound	20	<i>bla</i> _{CTX-M} (65), <i>bla</i> _{SHV} (35)	CTX-M-2 (35), SHV-5 (25)
Asia								
South Korea	Kim et al (2002) [47]	1993–1998	HA	All, 44.9	Blood	52	<i>bla</i> _{TEM} (57.7), <i>bla</i> _{SHV} (46.2)	TEM-52 (46.2), SHV-2a (40.4)
Africa/Middle East								
Tanzania	Blomberg et al (2005) [28]	2001–2002	NS	All, NS	Blood	19	<i>bla</i> _{TEM} (36.8), <i>bla</i> _{CTX-M} (31.6)	TEM-63 (36.8), CTX-M-15 (31.6)
Tunisia	Réjiba et al (2011) [57]	2006	NS	All, NS	Urine, feces, sputum, pus, wound, peritoneal fluid	32	<i>bla</i> _{CTX-M} (96.9), <i>bla</i> _{SHV} (6.3)	CTX-M-15 (96.9), SHV-12 (6.3)

EPIDEMIOLOGIA CRIANÇAS



Revisão sistemática, 1996-2013

BSI por EB-ESBL

23 estudos pediátricos N= 3,381

Prevalência 9% (aumento 3,2%)

RN 11%; >28 dias 5%

Europe 4%

Africa 15%

América Sul 12%

Asia 7%

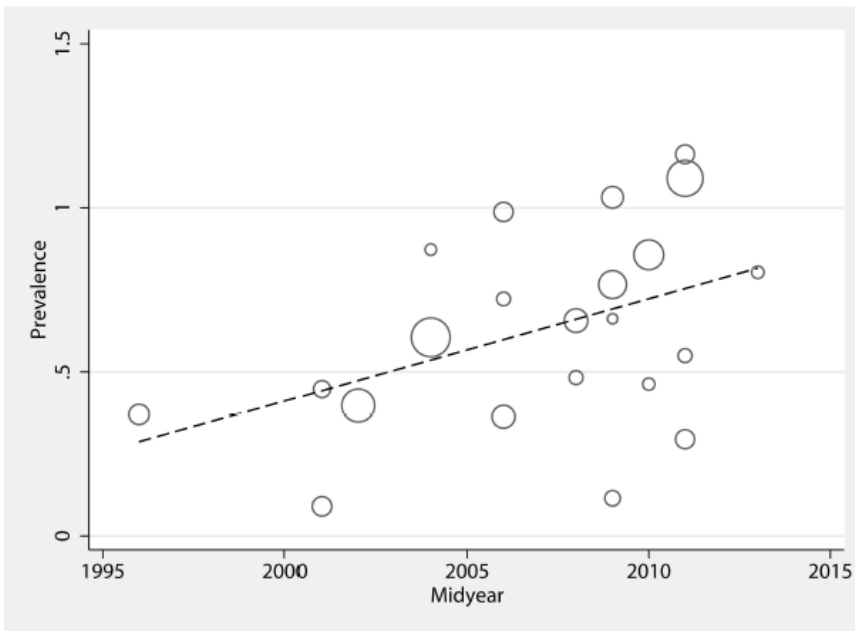


Fig 3. Time trend of ESBL-PE laboratory-confirmed bloodstream infections (1996–2013) depicting annual increase of 3.2%. Circles illustrate the estimates from each study, sized proportionately to the precision of each estimate. The fitted regression line is represented by study midyear.

Flokas, Plosone 2017

EPIDEMIOLOGIA CRIANÇAS NO HOSPITAL



Texas, EUA

94/1430 (7%) das infecções por ESBL

E. coli, *K. pneumoniae*

80% Urinárias

CTX-M 74%->80%CTX-M15

Chandramoha, L. Antimicrob Ag Chem
2012

EUA 1999-2011

Infeções por ESBL 0,28%->0,9%

74% ESBL+ eram multiresistentes

Logan et al. J Ped Infec Dis Soc 2014

UCINs

70/376 (20%) Bacteriemia ESBL

Mais complicações, pior
prognóstico

CTX-M

Tsai, N. Ped Infec Dis 2014

INFEÇÕES GN-ESBL CRIANÇAS NA COMUNIDADE



++ *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (CTX-M)

++ ITUs/ colonização

2,9% crianças infantário colonizadas (Suécia)

Kaarme, J. Acta Pediatr 2013

13% crianças colonizadas na admissão (França, 2009)

Rivard-Yazigi, L. Am J Infect Control 2013

33% crianças < 5anos com febre no SU (Guiné, 2011)

Isendahl, J PLoS One 2012

Tempo de colonização? 6-12 meses (RN mais prolongada?)

Contacto prolongado portadores parece importante

FACTORES RISCO



β -lactamases-producing Gram-negative rod colonization or infection

Examples of risk factors

Hospital

- Previous antibiotic use
- Underlying renal disease
- Gestation less than 37 weeks
- Prolonged hospital stay
- Maternal carriage of ESBL-GNR

Comunidade

- Previous antibiotic use
- Presence of gastrostomy or endotracheal tube
- Bed sharing
- Close contact with carrier
- Cesarean section
- Discharge from hospital within 30 days

TERAPÊUTICA

Infeção vs colonização

Carbapenems fármacos de eleição nas infeções graves

Meropenem melhor para meningite

Sem evidência que combinada melhor que monoterapia

β -lactâmico/inibidor controverso

Redução atividade produção múltiplas β -lactamases

MIC aumenta com o inócuo

Outros grupos?

Hsu. Clin Infect Dis 2014; 58:1439–48

Endimiani et al., 2004

Paterson et al., 2001

Vardakas et al., 2012



TERAPÊUTICA

Vários estudos prospectivos

Comparam β L- β LIs vs carbapenems

tx empírica e definitiva das infecções EB-ESBL

β L- β LIs **Não** são inferiores

Gutierrez-Gutierrez et al., 2016;

Rodriguez-Bano, et al., 2012;

Vardakas, 2012

β L- β LIs **São** inferiores

Tamma, et al, 2015

Limitações tx empirica vs definitiva

Gravidade diferente++ ITUS

Doses diferentes

Comparam mortalidade



TERAPÊUTICA

Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results From the INCREMENT Cohort.

Palacios-Baena ZR
Clin Infect Dis 2017

Estudo retrospectivo

Adultos com BSI por ESBL-E

Outros ABs vs carbapenems

N= 335; 249 carbapenems e 86 Outros

aminoglicosídeos 43; fluoroquinolonas 20...

Prognóstico semelhante

Não associado a mortalidade, falência clínica aos 14 dias

Nem aumento estadia hospitalar





TRATAMENTO UTIS

Infeções Urinárias

Baixo risco mau prognóstico

Cura clínica elevada

Mortalidade independentemente da terapêutica

ABs não carbapenems tão eficazes como CA

β L- β LIs, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, TMP-SMX

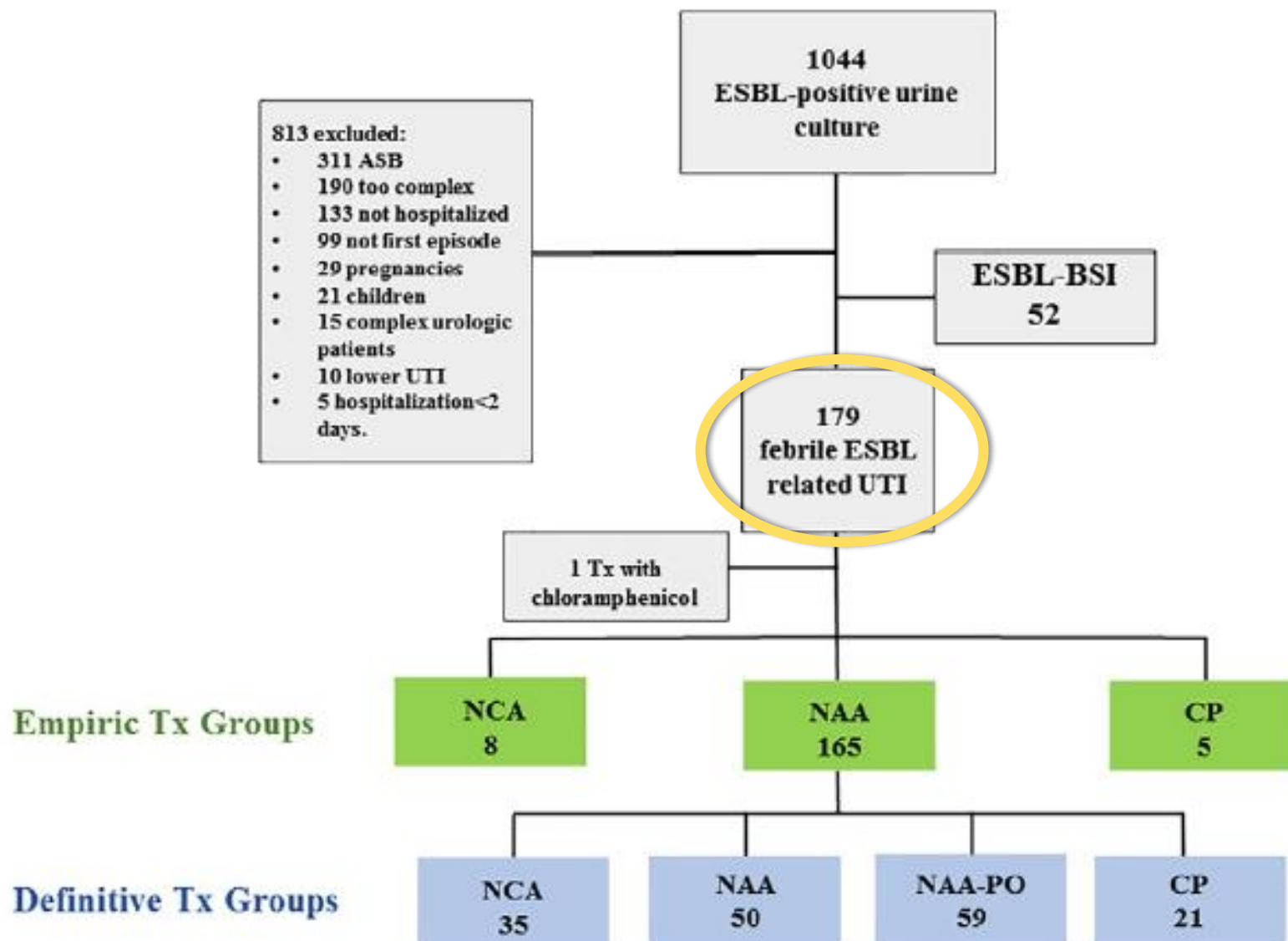
Park, 2014

Outras opções na cistite

BLBLI (Beytur et al., 2015), fosfomicina (Falagas et al., 2010), nitrofurantoína (Tasbakan et al., 2012)

TRATAMIENTO UTIS

Adultos
Israel



TRATAMENTO UTIS



Cura clinica elevada nos 3 grupos (97-100%)

Table 3

Long-term outcomes of patients in the non-carbapenem definitive treatment groups.

		NCA n = 43 (28.3)	NAA-PO n = 59 (38.8)	NAA n = 50 (32.9)	Total n = 152 (100)	P-value
Re-hospitalization	within 30 days	13 (30)	16 (27)	11 (22)	40 (26)	0.657
	within 60 days	18 (42)	24 (41)	15 (30)	57 (37)	0.406
Re-hospitalization due to ESBL-UTI		6 (14)	9 (15)	9 (18)	24 (16)	0.858
Same ESBL in urine culture (as 1st hospitalization)		5 (12)	5 (8)	9 (18)	19 (12)	0.262
Re-hospitalization with ESBL-BSI		0 (0)	1 (2)	5 (10)	6 (4)	0.08
Re-hospitalization clinical cure		15 (35)	24 (40)	13 (26)	52 (34)	0.186
	within 30 days	2 (5)	0	3 (6)	5 (3)	0.182
Death	within 60 days	4 (9)	0	5 (10)	9 (6)	0.048*

No grupo NAA->Alta com NAA-oral
reduz risco reinfeção 10->2-4%

Greenhouse, Diag Microb Infec D 2017

TRATAMENTO UTIS/CRIANÇAS



36 crianças, 42 episódios UTIs por ESBL

64% malformação urológica

4 tratadas CP

23 NCA (83% susceptíveis): cefotaxime 28 (33%), piperacilina-tazobactam 20 (24%), e amicacina em 7 (8%)

Prognóstico semelhante

Table 3. Clinical comparison between carbapenem and non-carbapenem treatment group

	No. of cases (%)		<i>P</i> -value
	Carbapenem (N = 4)	Non-carbapenem (N = 23)	
Treatment success rate	4 (100)	23 (100)	
Time to defervescence (hours), median (IQR)	18.0 (6)	25.3 (19.7)	0.28
Relapse rate	0 (0)	1 (4)	0.85

Lee, 2013

ESBL HDE

Infeções por EB-ESBL

2013-2016 (4 anos)

N= 28 crianças/ 42 episódios (41 urina)

50% sexo masculino

49% relacionadas Cuidados de Saúde

75% doença subjacente

Malformações urinárias 39%

Bexiga neurogénica 21%

58% ESBL prévia (infecção/ colonização)

E.coli (67%), *K. pneumoniae* (33%)



ESBL HDE



Antibiotic susceptibility	Total n (%)	<i>E. coli</i> n=28 (%)	<i>K. pneumoniae</i> n=14 (%)
Amoxiclav	7/42 (16)	5/28 (18)	2/14 (14)
Ciprofloxacin	1/25 (4)	0/18	1/7 (14)
Gentamicin	20/42 (48)	16/28 (57)	4/14 (28)
Meropenem	26/26 (100)	7/7 (100)	19/19 (100)
Nitrofurantoin	22/33 (66)	6/22 (27)	3/11 (27)
Co-trimoxazole	9/42 (21)	6/28 (21)	3/14 (21)
Piperacillin-tazobactam	13/34 (38)	9/21 (43)	4/13 (31)

Terapêutica empírica

Não apropriada 73%
(26 episódios)



10/26 (38%) melhoraram

FR recorrência

AB < 3 meses

Internamento < 3 meses

CIC

MEDIDAS ISOLAMENTO



ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients

E. Tacconelli¹, M. A. Cataldo², S. J. Dancer³, G. De Angelis⁴, M. Falcone⁵, U. Frank⁶, G. Kahlmeter⁷, A. Pan^{8,9}, N. Petrosillo², J. Rodríguez-Baño^{10,11,12}, N. Singh¹³, M. Venditti⁵, D. S. Yokoe¹⁴ and B. Cookson¹⁵

Precauções de transmissão por contacto

Evidências?

Sucesso?

PROGNÓSTICO



Internamento mais prolongado

Complicações frequentes

Aumento da mortalidade

Estudo retrospectivo, 10 hospitais, 600.000 doentes

Bacteriemia ESBL vs não ESBL

1,63 risco de morte

4,9 dias duração internamento

Custos

Stewardson *et al.* Euro Surveill 2016

GN-ESBL

