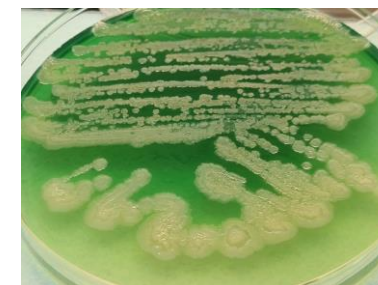


Estrategia Educativa PROA/ UCI/ INSN 2025

01 de setiembre 2025

Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*
resistente a carbapenemes en la UCI INSN



“Un desafío para el tratamiento”

Jorge Luis Candela Herrera MC

Pediatra sub-especialista en Infectología Pediátrica

Coordinador de la UF PROA INSN

Contenido:

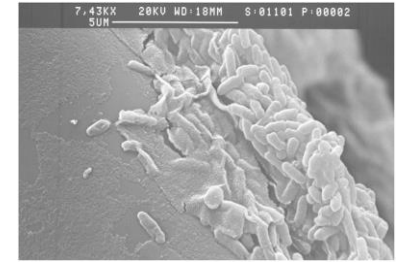
- Introducción
- Mecanismos de resistencia
- Carga de enfermedad
- Factores de riesgo
- Mapa microbiológico y vigilancia microbiológica INSN 2024
- Recomendaciones para la elección del tratamiento antibiótico basado en Guías IDSA 2024
- Prevención

Introducción

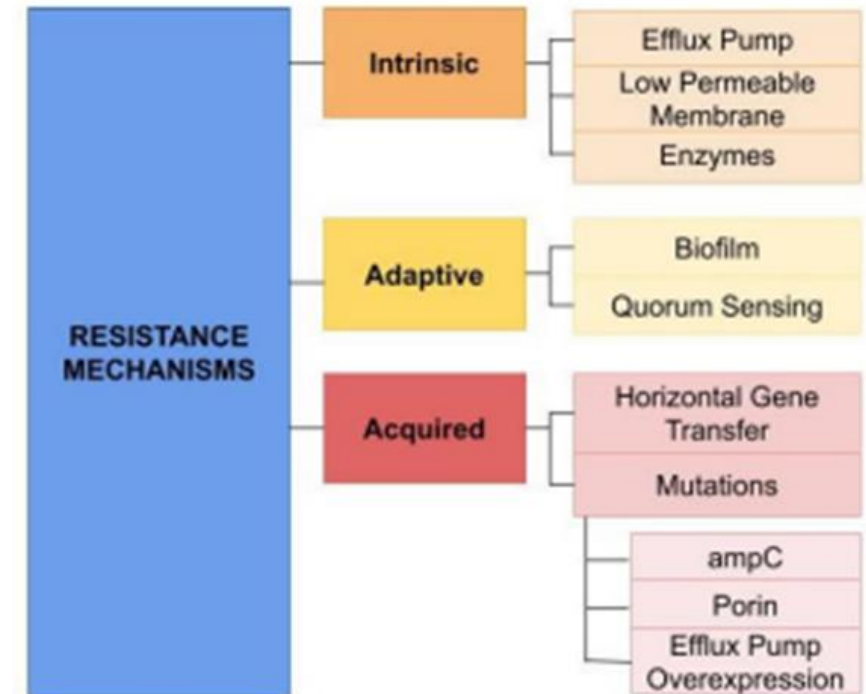
- *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo no fermentador, aeróbico y no esporulado, capaz de causar diversas infecciones tanto en huéspedes inmunocompetentes como inmunodeprimidos.
- Se encuentra comúnmente en el medio ambiente, especialmente en agua dulce (superficies húmedas)
- Los reservorios en el entorno hospitalario incluyen agua potable, grifos, lavados, cepillos de dientes, máquinas de hielo, soluciones desinfectantes, pastillas de jabón, equipos de terapia respiratoria, endoscopios, lavadoras de endoscopios, etc.
- Posee numerosos mecanismos de resistencia a los antibióticos y diversos factores de virulencia que, en conjunto, explican el amplio espectro de infecciones que causa y el tratamiento cada vez más complejo de la resistencia antimicrobiana resultante.
- La capacidad para formar una biopelícula también es un mecanismo importante con el que puede aumentar la resistencia a los antibióticos y resistir las defensas del huésped

Pseudomonas aeruginosa

“Paradigma de resistencia antimicrobiana”:



- Resistencia intrínseca (AmpC inducible, bombas de expulsión y baja permeabilidad)
- Resistencia mediada por mutaciones
- Desarrollo de resistencia a antibióticos durante el tratamiento
- Resistencia adquirida horizontalmente (carbapenemasas)
- Propagación de cepas multirresistentes



Resistencia mediada por mutaciones

- Inactivación de antibiótico:
 - Sobreexpresión de AmpC: ceftazidima, cefepima, piperacilina/ tazobactam y aztreonam.
- Concentración reducida de antibiótico en diana:
 - Sobreexpresión de bombas de expulsión: múltiples antibióticos
 - Inactivación o represión de porina OprD: carbapenemes
- Modificación del diana: quinolonas y polimixinas

Mecanismos Clínicamente Relevantes de Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Mecanismo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Betalactamasas de espectro extendido	+
Betalactamasas tipo AmpC	+
Carbapenemasas	+
Quinolonas: Mutaciones de DNA girasa/ topoisomerasa	+
Aminoglicosidos: Modificación enzimas	++
Multidrogas: Bombas de expulsión	++
Mutación de porinas	++

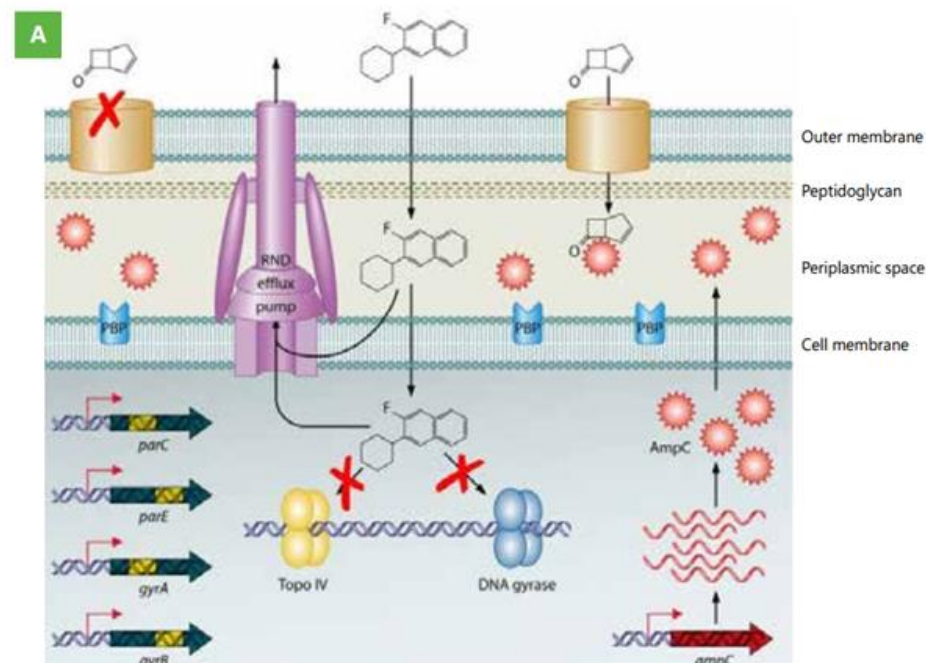


Figura 3. Interacciones de fluoroquinolonas y carbapenémicos con *P. aeruginosa* susceptible

Adaptado de Lepe JA, Martínez-Martínez L. Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. Med Intensiva. 2022;46:392---402.

Rodríguez A, Burgos A. Mecanismos de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Peru Cienc Salud. 2024; 6(1):55-62. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2024.6.1.445>

Fenotipos de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenemes:

- Deficit de porina OprR + Hiperproducción de AmpC
- Hiper-expresión de bomba eflujo Mex AB oprM
- Hiper-expresión de bomba eflujo Mex AB oprM + Déficit de porina OprR + Hiperproducción de AmpC
- Producción de Carbapenemasas tipo B (metalobeta-lactamasas: VIM, NDM, IMP, etc)
- Producción de Carbapenemasas tipo A (KPC, GES, etc)

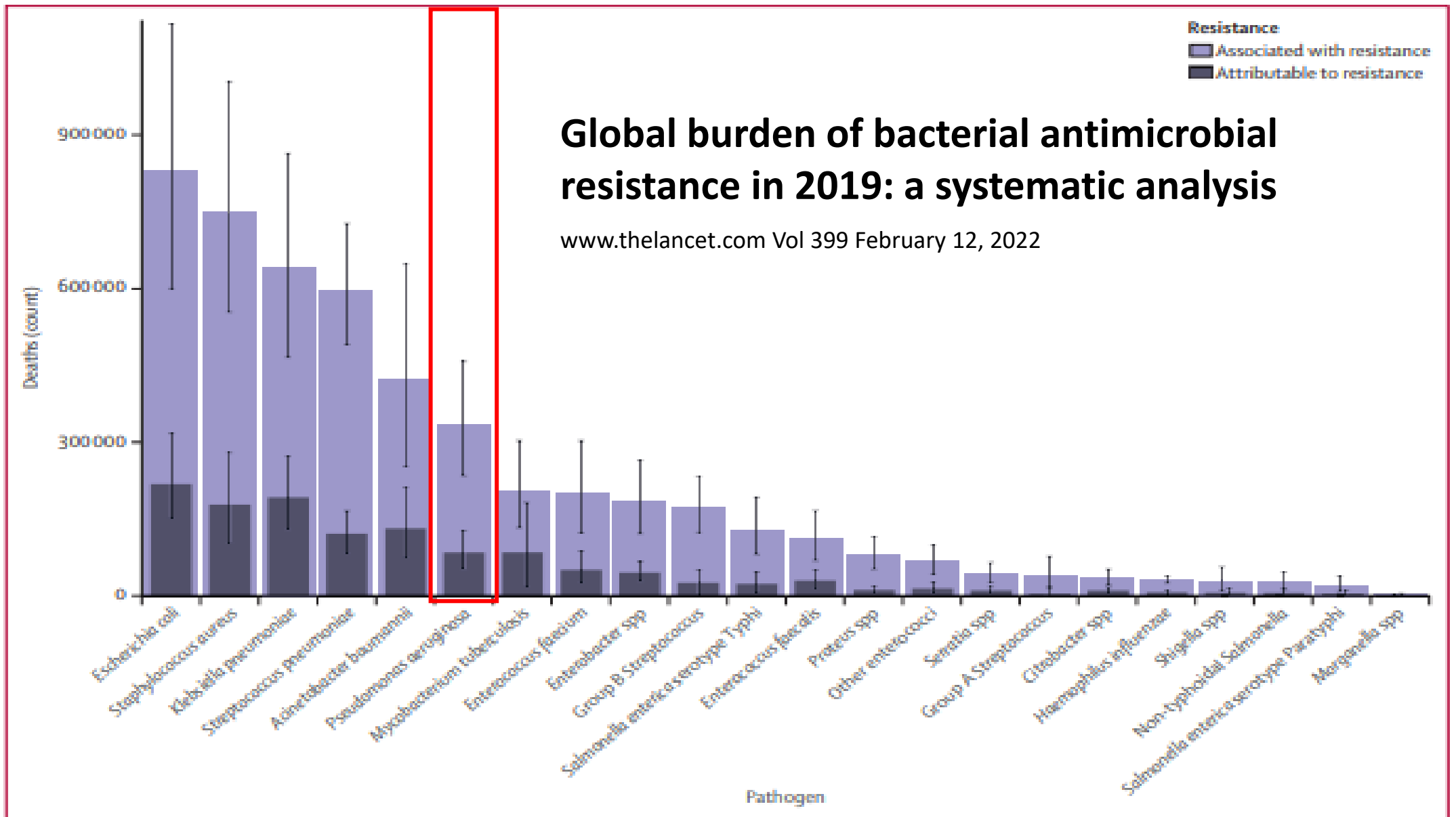
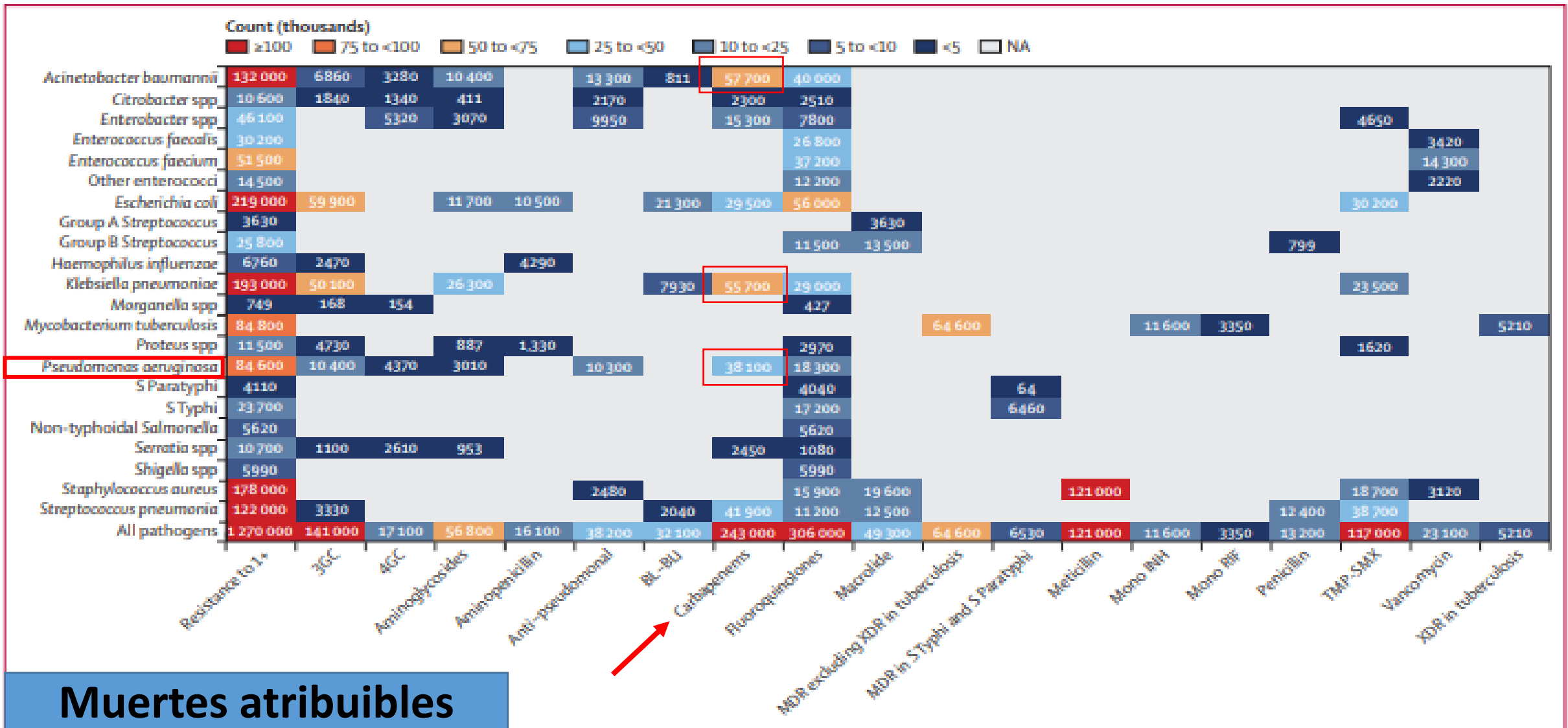


Figure 4: Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by pathogen, 2019

Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals.



Muertes atribuibles

Figure 6: Global deaths (counts) attributable to bacterial antimicrobial resistance by pathogen-drug combination, 2019
 For this figure, only deaths attributable to resistance, not deaths associated with resistance, are shown due to the very high levels of correlation for resistance patterns between some drugs. 3GC=third-generation cephalosporins. 4GC=fourth-generation cephalosporins. Anti-pseudomonal=anti-pseudomonal penicillin or beta-lactamase inhibitors. BL-BLI=β-lactam or β-lactamase inhibitors. MDR=multidrug resistance. Mono INH=isoniazid mono-resistance. Mono RIF=rifampicin mono-resistance. NA=not applicable. Resistance to 1+=resistance to one or more drug. S Paratyphi=Salmonella enterica serotype Paratyphi. S Typhi=S enterica serotype Typhi. TMP-SMX=trimethoprim-sulfamethoxazole. XDR=extensive drug resistance.

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024

Bacterial pathogens of public health importance to guide research, surveillance and strategies to prevent and control antimicrobial resistance



Fig 4. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024

Critical group



Enterobacteriales
carbapenem-resistant



Enterobacteriales
third-generation
cephalosporin-resistant



*Acinetobacter
baumannii*
carbapenem-resistant



*Mycobacterium
tuberculosis*,
rifampicin-
resistant*

*RR-TB was included after an independent analysis with parallel criteria and subsequent application of an adapted MCDA matrix.

High group



Salmonella Typhi
fluoroquinolone-resistant



Shigella spp.
fluoroquinolone-resistant



*Enterococcus
faecium*
vancomycin-resistant



*Pseudomonas
aeruginosa*
carbapenem-resistant



Non-typhoidal
Salmonella
fluoroquinolone-resistant



*Neisseria
gonorrhoeae*
third-generation
cephalosporin and/or
fluoroquinolone-resistant



*Staphylococcus
aureus*
methicillin-resistant

Medium group



Group A
Streptococci
macrolide-resistant



*Streptococcus
pneumoniae*
macrolide-resistant



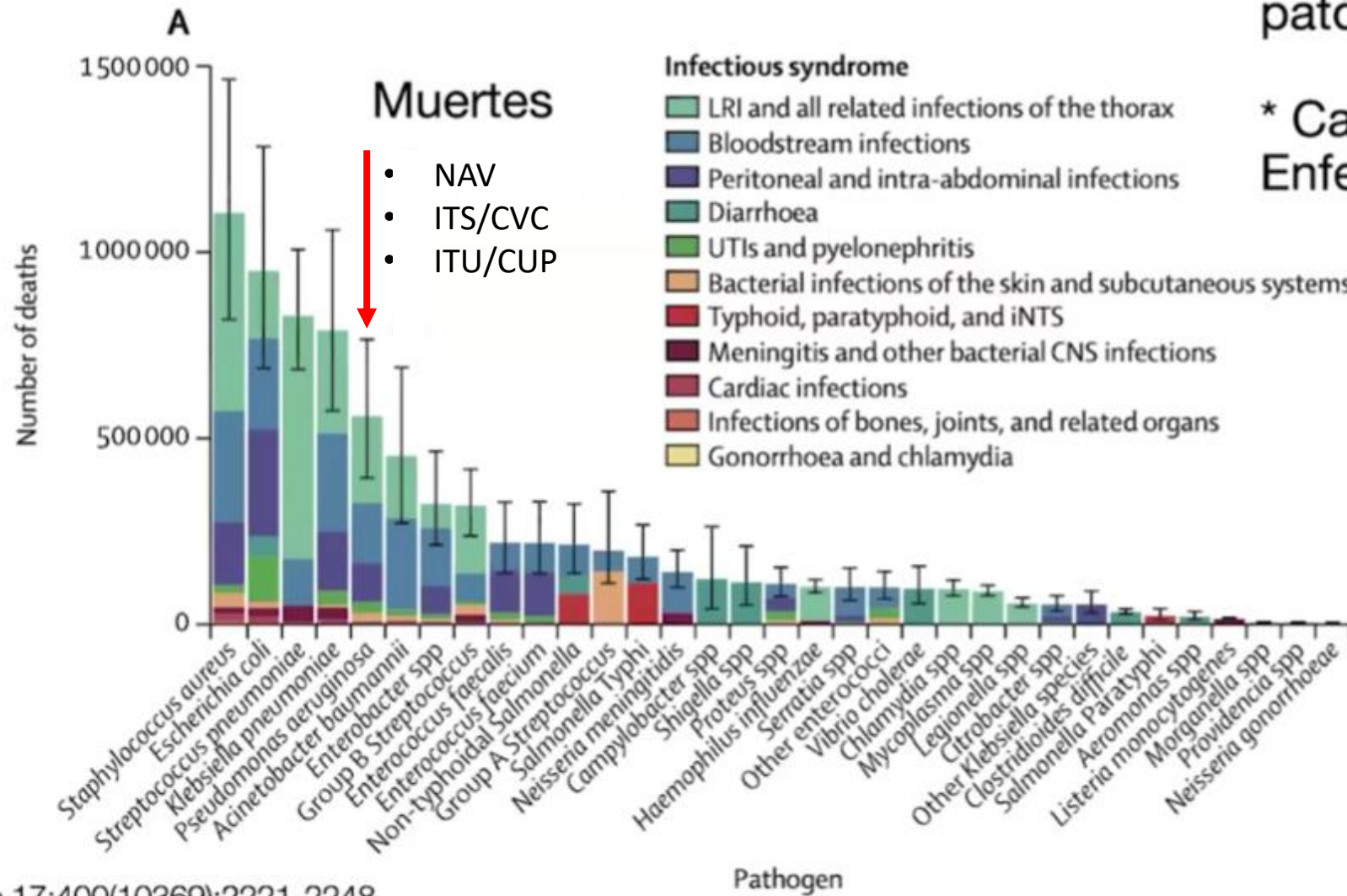
*Haemophilus
influenzae*
ampicillin-resistant



Group B
Streptococci
penicillin-resistant

Patógenos más mortales

Estimación de muertes de 33 patógenos



* Carga Global de Enfermedad 2019

Población en riesgo

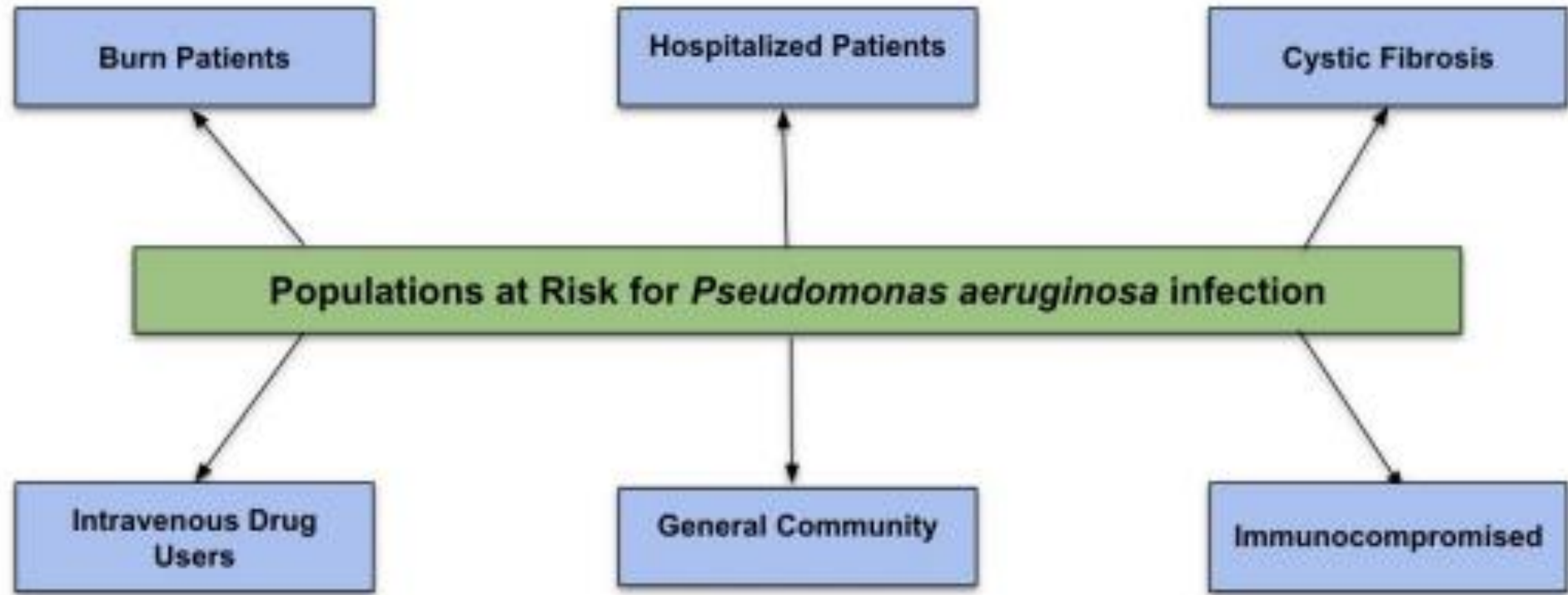


Figure 1. Flowchart of populations at risk for *P. aeruginosa* infection.

Infecciones por Gram negativos RC en niños están primariamente relacionada IAAS



Grecia 2016 a 2017. Estudio de vigilancia de CLABSIs en niños : NICU, PICU y Oncología
Prevalencia de RC:

- Klebsiella spp 47%
- Enterobacter spp 36%
- ***P. aeruginosa*** 38%

Numerosos reportes como causa de brotes en NICUs y PICUs

Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra, Lozano J, Cercenado E, Baquero-Artigao F. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):02183-19.

Kouni S, Tsoia M, Roilides E, Dimitriou G, Tsiodras S, Skoutelis A, Kourkouni E, Gkentzi D, Iosifidis E, Spyridis N, Kopsidas I, Karakosta P, Tsopele GC, Spyridaki I, Kourlaba G, Coffin S, Zaoutis ET, PHIG Investigators. 2019. Establishing nationally representative central line-associated bloodstream infection surveillance data for paediatric patients in Greece. *J Hosp Infect* 101:53–59.

Factores de riesgo para infección o colonización por *Pseudomonas aeruginosa* RC

- Exposición previa a antibióticos en los últimos 30 días: cefalosporinas 3ra G, quinolonas y carbapenemes
- Uso de dispositivos médicos (VM, CVC, CUP, etc)
- Ingreso a UCI
- Cirugía previa
- Estancia hospitalaria prolongada
- Comorbilidades

Infecciones del torrente sanguíneo por *Pseudomonas aeruginosa* en niños y adolescents: factores de riesgo asociados a resistencia a carbapenemes y mortalidad

Estudio multicéntrico retrospectivo. España 2010 a 2020

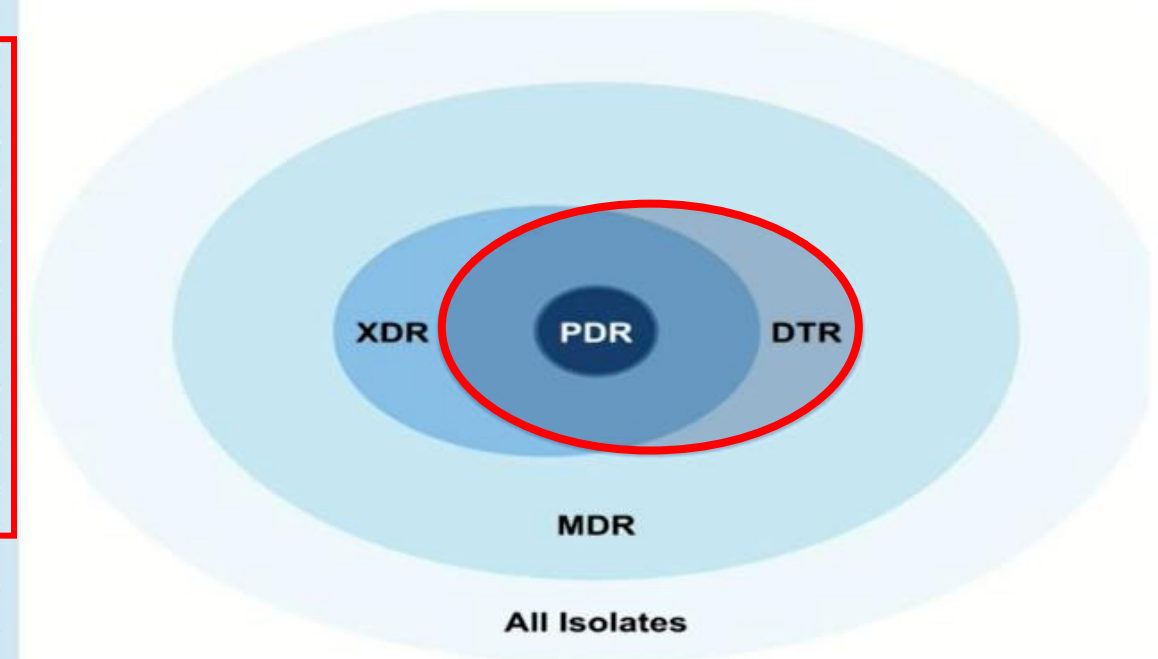
- Mortalidad a los 30 días, atribuible a infección del torrente sanguíneo por *Pseudomonas aeruginosa* (25/35) 71,4%
- Variables asociadas a mortalidad:
 - ***Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes OR 3.49**
 - Neutropenia OR 2.84
 - Sepsis OR 8.08
 - VM OR 4.24
 - **Terapia antibiótica empírica inapropiada OR 5.86**

P. aeruginosa MDR/XDR/DTR/PDR

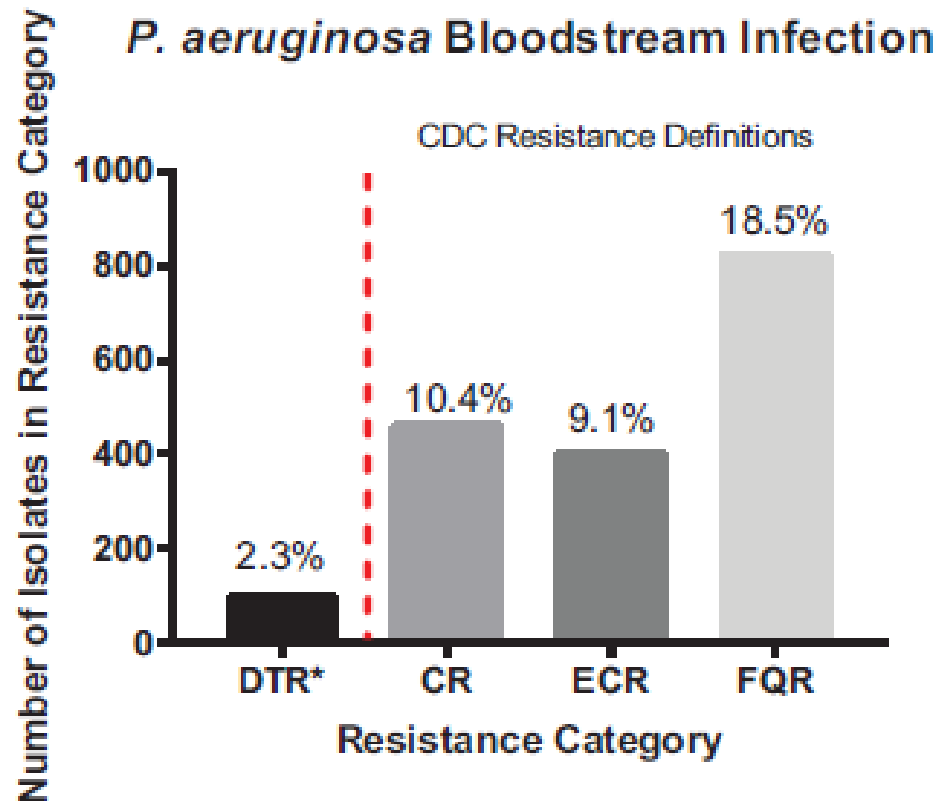
Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
	Netilmicin	
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime	
	Cefepime	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Ticarcillin-clavulanic acid	
	Piperacillin-tazobactam	
Monobactams	Aztreonam	
Phosphonic acids	Fosfomycin	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	

Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *Pseudomonas aeruginosa*
 MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories.
 XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories.
 PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed.
http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHA/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx

TABLE 4. *Pseudomonas aeruginosa*; antimicrobial categories and agents used to define MDR, XDR and PDR (worksheet for categorizing isolates)



Kadri SS et al CID 2018

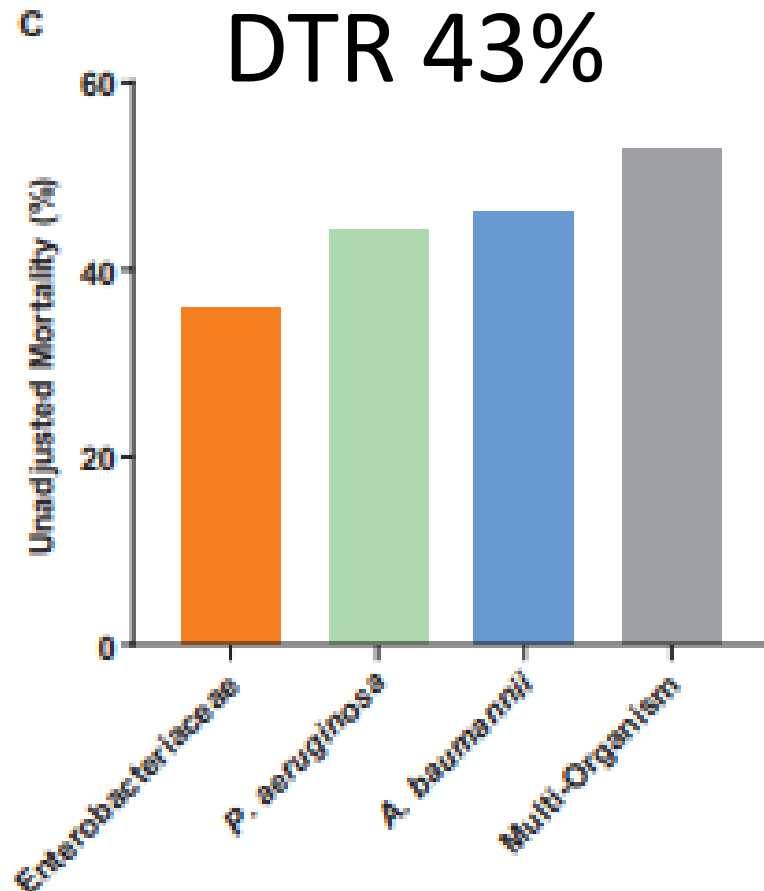


DTR (N=101), CR (N=467), ECR (N=407), FQR (N=830)
 All percentages were calculated using the total number of *P. aeruginosa* isolates as the denominator (N=4,493)

- No toda *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes es DTR
- No toda *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes es productora de carbapenemasa

Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agent

Mortalidad ajustada en Infección del Torrente Sanguíneo por *Pseudomonas aeruginosa*



CR 35%

MDR 25%

FQR 18%

Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agent

Carbapenemasa en *Pseudomonas aeruginosa*

Confirmación

Sospecha:

Antibiotico	CIM
Ceftazidima	≥ 32
Meropem	≥ 8

Prueba de captura: Detecta carbapenemasa

- Carba N
- Blue Carba

Prueba de diferenciación tipo de carbapenemasa:

A, B o D

- EDTA
- Lateral flow: KPC, NDM, VIM, IMP, Oxa 48

Pruebas moleculares

- Xpert Carba
- Film Array
- Sepsis Flow Chip

Nuevas opciones en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes y correlación con mecanismos de resistencia

- Ceftolozano/tazobactam
 - Sensible: No producción de carbapenemasa
 - Resistente. Producción de carbapenemasa
- Ceftazidima/avibactam
 - Sensible: No producción de carbapenemasa o Carbapenemasa tipo A
 - Resistente: Producción de Carbapenemasa tipo B (metallocarbapenemasa)

Mapa Microbiológico INSN 2024

Tabla 4.3 Perfil de susceptibilidad de los gérmenes Gram Negativos de importancia clínica aislados en hemocultivos, enero – diciembre 2024

<i>Microorganismo</i>	N°	TZP %S	FEP %S	CRO %S	CAZ %S	ATM %S	ETP %S	IPM %S	MEM %S	AMK %S	CIP %S	COL %S	CZA %S	CZT %S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	62.5	22.2	23.1	38.9		84.6	88.9	88.9	94.4	22.2			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	69.2	76.9		84.3	70		76.9	76.9	92.3	76.9	100	77.8	88.9

Fuente: Servicio Microbiología INSN

TZP: Piperacilina Tazobactam, FEP: Cefepime, CRO: Ceftriaxona, CAZ: Ceftazidima ATM: Aztreonam, ETP: Ertapenem, IPM: Imipenem, MEM: Meropenem, AMK: Amikacina, CIP: Ciprofloxacino, COL: Colistina, CZA: Ceftazidima /avibactam, CZT: Ceftolozano/ tazobactam

Fuente: Servicio de Microbiología/equipo PROA/INSN

Vigilancia Activa de aislamientos microbiológicos y auditoria prospectiva a tiempo real con retroalimentación, Unidad de Cuidados Intensivos, INSN 2024



- Colonización vs infección
- Lectura interpretada de antibiograma
- Optimización de uso de antimicrobianos

	Sangre	Asp Traqueal	Orina
Gram positivos			
ScoN MR	18		
S aureus	5	15*	0
MRSA	3	6/15	
S pneumoniae			
E. fecalis	1		1
E. faecium RV	1		
Total cocos Gram positivos	25	15	0
Gram negativos			
E. coli	1	3	7
K. pneumoniae	3	12	6
BLEE+	3/4	12/15	8/13
E. cloacae complex		3	1
Citrobacter freundii	1	0	
S. marcescens	2	9	
Total Enterobacterias	8	27	16
Bacilos Gram negativos no fermentadores:			
<i>P. aeruginosa R Carba</i>	2/3	36/45	6/7
<i>A. baumannii R Carba</i>	3/55	25/30	2
Carbapenem Resistente	7/8	61/75	8/9
S. maltophilia	1	21	0
Total BGNMF	9	96	4
Candida		**	**
C. albicans	5	11	17
C. parapsilosis	3	5	2
C. tropicalis	1	7	8
C. lusitaniae		1	
C. haemulonii	1	1	
C. utilis			
Total	10	25	27



Incidenia aislamientos de bacterias resistentes en hemocultivos por 1000 ingresos, UCI INSN 2023 a 2025 1er semestre

Organismo	2023			2024			2025 semestre 1		
	N°	%	Incidenia x 1000 ingresos	N°	%	Incidenia x 1000 ingresos	N°	%	Incidenia x 1000 ingresos
Staphylococcus aureus MRSA +	3/5	75	5.14	3/5	60	4.5	0	0	0
Escherichia coli BLEE +	0		0	0/1	0	0	0	0	0
Klebsiella pneumniae BLEE +	3/3	100	5.14	3/3	100	4.5	0	0	0
Enterobacter cloacae complex							1		3.1
Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenems	2/3	66	3.43	2/3	66	3.03	1/2	50	3.1
Acinetobacter baumannii resistente a carbapenems	5/6	83	8.57	5/5	100	7.59	2/3	66	6.2
Candida spp	8		13.72	10		15.19	3		9.3

Aislamientos en muestras de aspirado traqueal en UCI

Microorganismos más frecuentes aislados en Aspirados Traqueales

Pacientes del Servicio de UCI - 2024

Microorganismo	N° aislamientos	(%)	N° pacientes
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	83	28	41
<i>Acinetobacter baumannii</i>	57	19	34
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	42	14	30
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	7	13
<i>Candida albicans</i>	17	6	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	4	12
<i>Serratia marcescens</i>	12	4	7
<i>Candida parapsilosis</i>	10	3	4
<i>Candida tropicalis</i>	9	3	6
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	2	6
otros	25	9	23
TOTAL	294	100	189

Fuente: Servicio Microbiología INSN

Perfil de Resistencia de los microorganismos más frecuentes aislados en Aspirados Traqueales

Pacientes del Servicio de UCI - 2024

Microorganismo	N° aislamientos	SAM %R	TZP %R	CZT %R	CZA % R	IMP %R	MEM %R	FEP %R	CAZ %R	ATM %R	CIP %R	AK %R	COL %R	LEV %R	SXT% R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	83		36.4 (77)	12.2 (74)	18.4 (76)	70.7 (81)	63.9 (83)	18.1 (83)	28.4 (81)	38.8 (80)	22 (82)	7.2 (83)	0 (83)		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	57	70.5 (44)	83.9 (56)			84.2 (57)	84.2 (57)	22.8 (57)	82.1 (56)		78.9 (57)	69.6 (56)	0 (57)		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	42													4.8 (42)	7.1 (42)

Fuente: Servicio Microbiología INSN

SAM: Ampicilina Sulbactam, TZP: Piperacilina Tazobactam, CZT: Ceftalozano Tazobactam, CZA: Ceftazidima Avibactam, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, FEP: Cefepime, CAZ: Ceftazidima, ATM: Aztreonam, CIP: Ciprofloxacino, AMK: Amikacina, LEV: Levofloxacino, STX: Trimetoprima Sulfametoxazol, Col: Colistina.

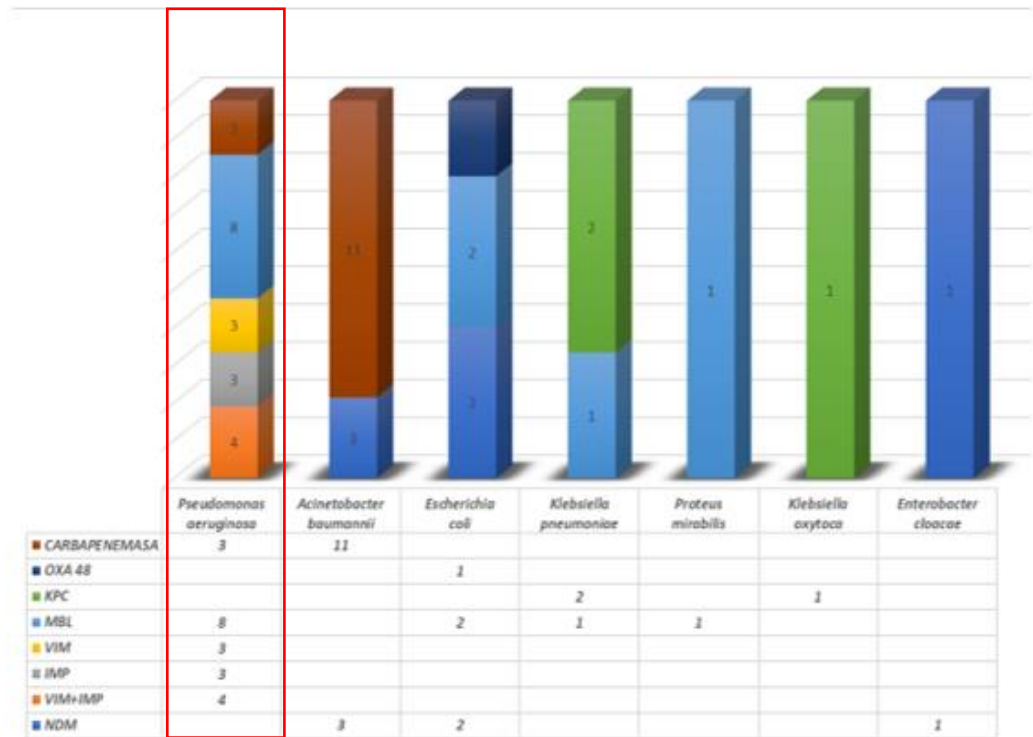
Aislamientos de BGN productores de carbapenemasa, INSN 2024

Tabla 11.1 Frecuencia de Carbapenemasas según y tipo de muestra, enero – diciembre 2024.

Microorganismo	N°	Bronquial	Catéter central	LCR	Espuito	Herida	Orina	Secreción	Sangre	Asp traqueal
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	1		1	3	2	2		1	11
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14			3		1		1		9
<i>Escherichia coli</i>	5			1			2		2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3						1		2	
<i>Proteus mirabilis</i>	1		1							
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1						1			
<i>Enterobacter cloacae</i>	1									1
TOTAL	46	1	1	5	3	3	6	1	5	21

Fuente: Servicio de Microbiología – INSN

Tabla 11.2 Frecuencia de los tipos de Carbapenemasas según microorganismo aislado, enero – diciembre 2024.



Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES



OXFORD

Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,✉} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Practice, Sciences, and Health-Outcomes Research, University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, Maryland, USA; ³Department of Pharmacy, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, New York, USA; and ⁶Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/.

1. Diferenciar colonización de infección en pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

- El aislamiento de un CR-BGN en sangre, líquido cefalorraquídeo u otras muestras usualmente estériles (muestras obtenidas en sala de operaciones) deberían ser consideradas una prueba de infección a menos que se sospeche contaminación del cultivo. El aislamiento de CR-BGN en muestras de sitios no estériles como secreciones respiratorias o úlceras cutáneas pueden representar infección o colonización.
- La diferenciación entre infección y colonización principalmente depende de la presencia o ausencia de signos y síntomas clínicos. Cuando hay duda, los exámenes de laboratorio e imágenes pueden ayudar a diferenciar entre colonización e infección.

2.Tratamiento Empírico

Para infecciones por PaDTR debería ser considerado en pacientes con signos de infección severa (sepsis, shock séptico) que aún no cuente con confirmación microbiológica y cuando el riesgo de resistencia a carbapenemes es alto.

También debería considerarse en pacientes con evidencia de colonización por PaDTR que desarrollan infección asociada a bacterias Gram negativas (BGN).

Este principio también considera a pacientes inmunocomprometidos severos (neutropénicos y receptores de trasplante) con infecciones menos severas.

Una tasa de resistencia a carbapenemes del 10% al 20% en el servicio o institución debe ser considerada como un indicador de referencia razonable para iniciar tratamiento antibiótico para infecciones resistentes a carbapenemes.

3. Control de la fuente de infección

En infecciones asociadas a dispositivos o que requieren desbridamiento quirúrgico: El control de la fuente de infección (desbridamiento del tejido infectado, drenaje de colecciones o retiro de dispositivos infectados) como terapia adyuvante al tratamiento antibiótico debería intentarse lo antes posible. Ya que es uno de los predictores más fuertes de pronóstico favorable en pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* DTR.

Debería evitarse la terapia de salvataje de los catéteres venosos centrales de larga permanencia con soluciones de antibióticos (terapia lock)

4.Tratamiento de infecciones por Pa-MR:

Cuando los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* son susceptibles tanto a los betalactámicos anti-Pseudomónicos tradicionales no carbapenémicos (Piperacilina/Tazobactam, Ceftazidima, Cefepime, Aztreonam), Quinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino) y carbapenems (Imipenem, Meropenem), se recomienda preferir los agentes de los primeros 2 grupos sobre la terapia con carbapenemes.

Para infecciones causadas por *P. aeruginosa* no susceptible a cualquier carbapenemes, pero susceptibles a los betalactámicos anti-Pseudomónicos tradicionales

- Se sugiere la administración de un betalactámico tradicional en altas dosis (ejemplo: Cefepime) con terapia de infusión extendida (2 gr cada 8 horas en infusión de 3 horas) y repetir la prueba de susceptibilidad
- Paciente no crítico con buen control de fuente de infección

Nuevas opciones de tratamiento en Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes

- **Ceftolozane/ tazobactam:** No tiene actividad en *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasa
- Ceftazidima/ avibactam e Imipenem/ relebactam: No tienen actividad en *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasa tipo B o metalocarbapenemasa
- Cefiderocol: conserva actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasa tipo B o metalocarbapenemasa

Para los pacientes críticamente enfermos o con pobre control de la fuente de infección

Con aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemes, pero susceptibles a los betalactámicos tradicionales, el uso de los nuevos antibióticos betalactámicos (Ceftolozane/ tazobactam, Ceftazidima/ avibactam, Imipenem/ relebactam) con susceptibilidad demostrada, es también una opción de tratamiento razonable si están disponible.

Tratamiento de cistitis no complicada por Pa-DTR

Las opciones de tratamiento preferidas para el tratamiento de la cistitis no complicada por Pa-DTR son:

- Ceftolozane/ tazobactam, Ceftazidima / avibactam, Imipenem-cilastatina /relebactam y Cefiderocol, si están disponibles y con susceptibilidad demostrada.
- Una dosis única de Amikacina (susceptible CIM \leq 16 ug/mL) o Tobramicina (susceptible CIM \leq 1ug/mL) es una alternativa de tratamiento en la cistitis no complicada.

Tratamiento de pielonefritis aguda e infección del tracto urinario complicada causada por Pa-DTR

- Las opciones preferidas para el tratamiento de la pielonefritis e infección del tracto urinario complicada causada por Pa-DTR son Ceftolozane/tazobactam, Ceftazidima/avibactam, imipenem-cilastatina/relebactam, si están disponibles y tienen susceptibilidad demostrada; basados en estudios que muestran no inferioridad con los agentes comparadores comunes.
- Los aminoglucósidos Amikacina y Tobramicina en dosis únicas diarias son una opción alternativa en pacientes con riesgo potencialmente bajo de nefrotoxicidad e infecciones con susceptibilidad demostrada
- Colistina en monoterapia es una alternativa de tratamiento en infecciones del tracto urinario por Pa-DTR en pacientes con riesgo potencialmente bajo de nefrotoxicidad

Tratamiento de infecciones localizadas fuera del tracto urinario causadas por Pa-DTR

- Las opciones preferidas de tratamiento de infecciones localizadas fuera del tracto urinario causadas por Pa-DTR son Ceftolozane/ tazobactam, Ceftazidima/avibactam e Imipenem-cilastatina/relebactam, si están disponibles y tienen susceptibilidad demostrada
- Ceftolozane y Ceftazidima tienen similar estructura, sin embargo, el primero de ellos es menos susceptible a la hidrólisis de las betalactamasas de *P. aeruginosa* y la menor pérdida de porinas en comparación con ceftazidima.
- Ceftolozane tiene además, una actividad propia contra Pa-DTR y no depende del tazobactam para mantener su actividad contra Pa-DTR, lo que explica su mayor actividad comparado con los otros nuevos betalactámicos con inhibidor de betalactamasas.

Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Jason M. Pogue,¹ Keith S. Kaye,² Michael P. Veve,³ Twisha S. Patel,⁴ Anthony T. Gerlach,⁵ Susan L. Davis,⁶ Laura A. Puzalak,⁷ Tom M. File,⁸ Shannon Olson,⁹ Sorabh Dhar,¹⁰ Robert A. Bonomo,¹¹ and Federico Perez¹¹

Ceftolozano/tazobactam

- Alta afinidad por PBP1b, 1c y 3
- Mayor estabilidad frente a betalactamasa AmpC
- Mayor permeabilidad de la membrana externa de los Gram negativos:
- Supera el efecto de bombas de expulsión y porinas
- Mayor actividad frente a *P. aeruginosa*
- Tazobactam inhibe betalactamasas y BLEEs
- No activo frente a carbapenemasas

Table 3. Comparative clinical outcomes between Ceftolozane/Tazobactam and Polymyxin or Aminoglycoside treated patients

Outcome	Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100)	Polymyxin/Aminoglycoside (N = 100)	PValue	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio ^a (95% CI)
Clinical cure	81	61	.002	2.72 (1.43–5.17)	2.63 (1.31–5.30)
In-hospital mortality	20	25	.40	0.75 (0.38–1.46)	0.62 (.30–1.28)
Acute kidney injury	6	34	<.001	0.12 (0.05–0.31)	0.08 (.03–.22)
Risk	2	8
Injury	3	12
Failure	1	14
Renal replacement therapy	0	7
Hypersensitivity reaction	0	1	.32
Neuropathies	0	2	.16
Seizures	0	0	N/A
<i>Clostridium difficile</i> on therapy	4	5	.73
<i>C. difficile</i> after therapy before discharge	2	3	.65
<i>C. difficile</i> on readmission	1	2	.46
Discharge status					
Home	26	14	.15
Skilled nursing facility/long-term acute care facility/Other hospital	54	61	
30-day readmission ^b	21 (26)	18 (24)	.59
30-day readmission due to infection ^b	12 (15)	11 (15)	.82
30-day recurrence ^b	11 (14)	12 (16)	1.0
90-day recurrence ^b	13 (16)	12 (16)	1.0
Length of stay from onset of bacteremia (days) ^c	14.5 (9–26)	14 (9–24.5)	.65
Intensive care unit length of stay (days) ^c	16 (9–25)	13 (7–23)	.22
Mechanical ventilation duration (days) ^c	11 (4–18)	11 (4–22)	.96

Cefatazidima/avibactam

- Inhibidor de betalactamasa tipo BLEE, AmpC y carbapenemasas tipo serin (KPC y OXA)
- No activo frente a metalocarbapenemasa

Effectiveness of ceftazidime–avibactam versus ceftolozane–tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study

Ryan K Shields, Lilian M Abbo, Renee Ackley, Samuel L Aitken, Benjamin Albrecht, Ahmed Babiker, Rachel Burgoon, Renzo Cifuentes, Kimberly C Claeys, Brooke N Curry, Kathryn E DeSear, Jason C Gallagher, Esther Y Golnabi, Alan E Gross, Jonathan Hand, Emily L Heil, Krutika M Harnback, Keith S Kaye, Trieu-Vi Khuu, Megan E Klatt, Ellen G Kline, Ryan C Kubat, Wesley D Kufel, Jae Hyoung Lee, Alexander J Lepak, Ahmi Lim, Justin M Ludwig, Conan Macdougall, Anjali Majumdar, Amy J Mathers, Erin K McCreary, William R Miller, Marguerite L Monogue, W Justin Moore, Shannon Olson, Jessica Oxer, Jeffrey C Pearson, Christine Pham, Paulette Pinargote, Christopher Polk, Michael J Satlin, Sarah W Satola, Sunish Shah, Pranita D Tamma, Truc T Tran, David van Duin, Mollie VanNatta, Ana Vega, Veena Venugopalan, Michael P Veve, Walaiporn Wangchinda, Lucy S Witt, Janet Y Wu, Jason M Pogue, on behalf of the PRECEDENT Network*

Summary

Background Ceftolozane–tazobactam and ceftazidime–avibactam are preferred treatment options for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections; however, real-world comparative effectiveness studies are scarce. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between the agents might affect clinical response rates. We aimed to compare the effectiveness of ceftolozane–tazobactam and ceftazidime–avibactam for treatment of invasive multidrug-resistant *P aeruginosa* infections.

Methods This multicentre, retrospective, observational study was conducted at 28 hospitals in the USA between Jan 1, 2016, and Dec 31, 2023. Eligible patients were adults (age ≥ 18 years old) with microbiologically confirmed multidrug-resistant *P aeruginosa* pneumonia or bacteraemia treated with ceftolozane–tazobactam or ceftazidime–avibactam for more than 48 h. Patients were matched (1:1) by study site, severity of illness, time to treatment initiation (≤ 72 h or > 72 h), and infection type. The primary outcome was clinical success at day 30, which was defined as survival, resolution of signs and symptoms of infection with the intended treatment course, and the absence of recurrent infection due to *P aeruginosa*. Secondary outcomes included all-cause mortality and development of resistance to study drug.

Findings 420 eligible patients were included (210 in each treatment group), of whom 350 (83%) had pneumonia and 70 (17%) had bacteraemia. Baseline demographics, comorbidities, and severity of illness indicators were similar between groups. On treatment initiation, 336 (80%) patients were in the intensive care unit, 296 (70%) were receiving mechanical ventilation, and 168 (40%) required vasopressor support. Clinical success was observed in 128 (61%) of 210 patients treated with ceftolozane–tazobactam and 109 (52%) of 210 patients treated with ceftazidime–avibactam. By conditional logistic regression analysis, the adjusted odds ratio (aOR) of success after treatment with ceftolozane–tazobactam compared with ceftazidime–avibactam was 2.07 (95% CI 1.16–3.70). For patients with pneumonia, clinical success was observed in 110 (63%) of 175 patients in the ceftolozane–tazobactam group and 89 (51%) of 175 patients in the ceftazidime–avibactam group (aOR 2.34 [95% CI 1.22–4.47]). Among patients with bacteraemia, rates of clinical success were 51% (18 of 35 patients) for patients treated with ceftolozane–tazobactam and 57% (20 of 35 patients) for those treated with ceftazidime–avibactam (0.76 [0.23–2.57]). There were no significant differences between groups in 30-day or 90-day mortality. Among patients whose baseline isolates were tested for susceptibility, resistance developed in 22% (38 of 173) of patients treated with ceftolozane–tazobactam and 23% (40 of 177) of patients treated with ceftazidime–avibactam.

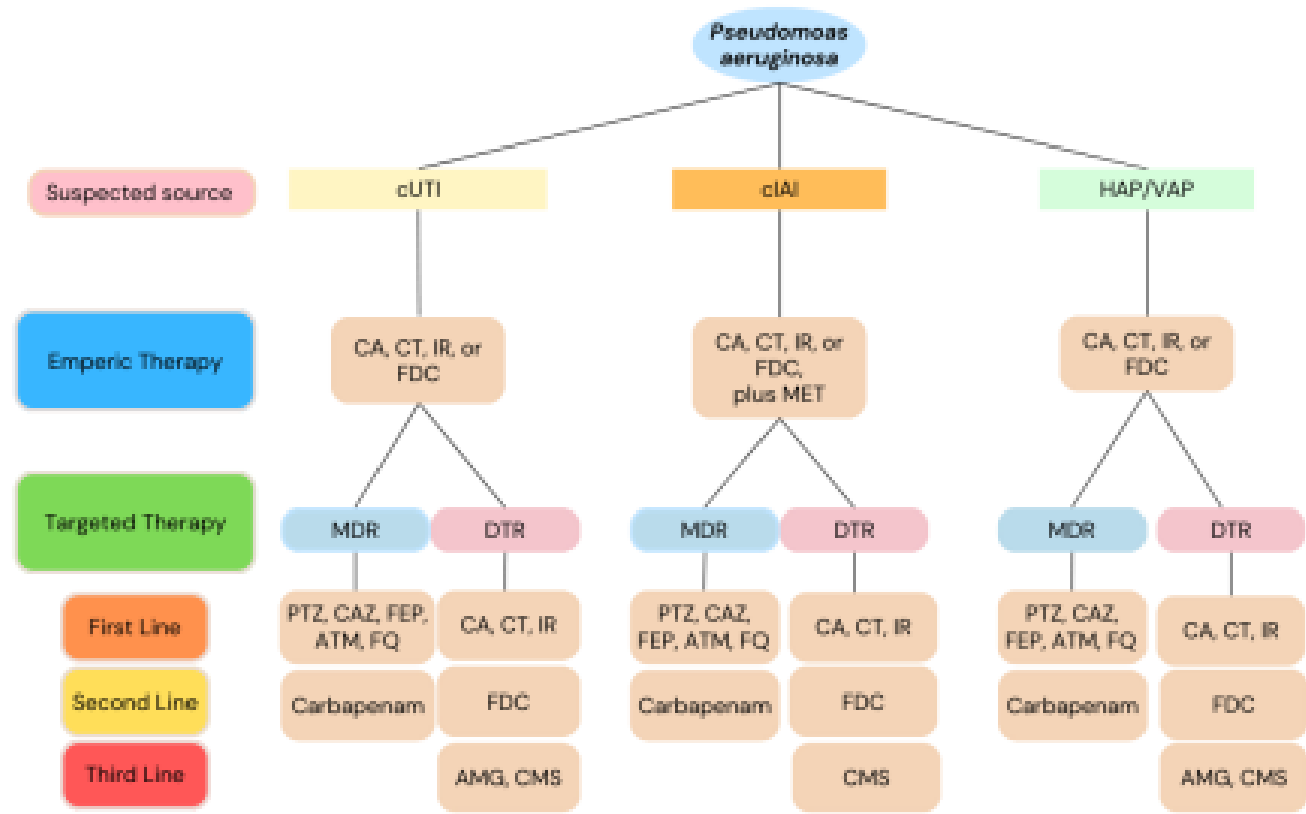
Interpretation Treatment with ceftolozane–tazobactam resulted in higher rates of clinical success compared with ceftazidime–avibactam for invasive infections due to multidrug-resistant *P aeruginosa*. Differences were driven by improved response rates for patients with pneumonia who were treated with ceftolozane–tazobactam. There were no significant differences between study groups with respect to all-cause mortality; treatment-emergent resistance was common with both agents.

Tratamiento de infecciones por Pa-DTR productoras de metalocarbapenemasas

- Las Pa-DTR productoras de metalocarbapenemasas muestran resistencia a Ceftolozane / tazobactam, Ceftazidima/ avibactam e Imipenem-cilastatina/ relebactam
- Permaneciendo susceptibles a Cefiderocol que es considerada la opción de tratamiento preferida

Estrategias de tratamiento posible en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* MDR/ DTR

DTR Pseudomonas aeruginosa
Severe Sepsis Treatment Algorithm*



CT: Ceftolozano/tazobactam
CA: Ceftazidima/avibactam
IR: Imipenem/relebactam

CUTI = complicated urinary track infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection; HAP = hospital aquired pneumonia; VAP = ventilator assoicated pneumonia; MDR = multi-drug resistant; DTR = difficult-to-treat; CA = ceftazadime-avibactam; CT = ceftolazone-tazobactam; IR = imipenem-cilastatin-relebactam; FDC = cefiderocol; MET = metronidazole; PTZ = piperacillin-tazobactam; CAZ = ceftazidime; FEP = cefepime; ATM = aztreonam; FQ = fluroquinolone (ciprofloxacin); AMG = aminoglycoside; CMS = colistin.

Colistina

- Es una opción alternativa ante la no disponibilidad de antibióticos considerados opciones preferidas en infecciones localizadas fuera del tracto urinario causadas por Pa-DTR.
- Colistina debería administrarse en combinación con otro antimicrobiano con susceptibilidad demostrada. Se debe evitar en lo posible, la combinación de Colistina con un aminoglucósido por el mayor riesgo de nefrotoxicidad
- En *P. aeruginosa* resistentes a Meropenem con CIM ≤ 8 ug/mL, la terapia que emplea este mismo agente a altas dosis (120 mg/kg/día) en infusión prolongada (dividida en cada 8 horas en infusión de 3 horas) combinado con un segundo fármaco activo como colistina es una opción alternativa.

Optimizar AUC/MIC - Colistina

- Dosis de carga 5 mg/kg (independiente de la función renal) y luego dosis de mantenimiento 2.5 mg/kg C/12 horas)
- Escasa información en niños
- Siempre tratamiento combinado, excepto ITU

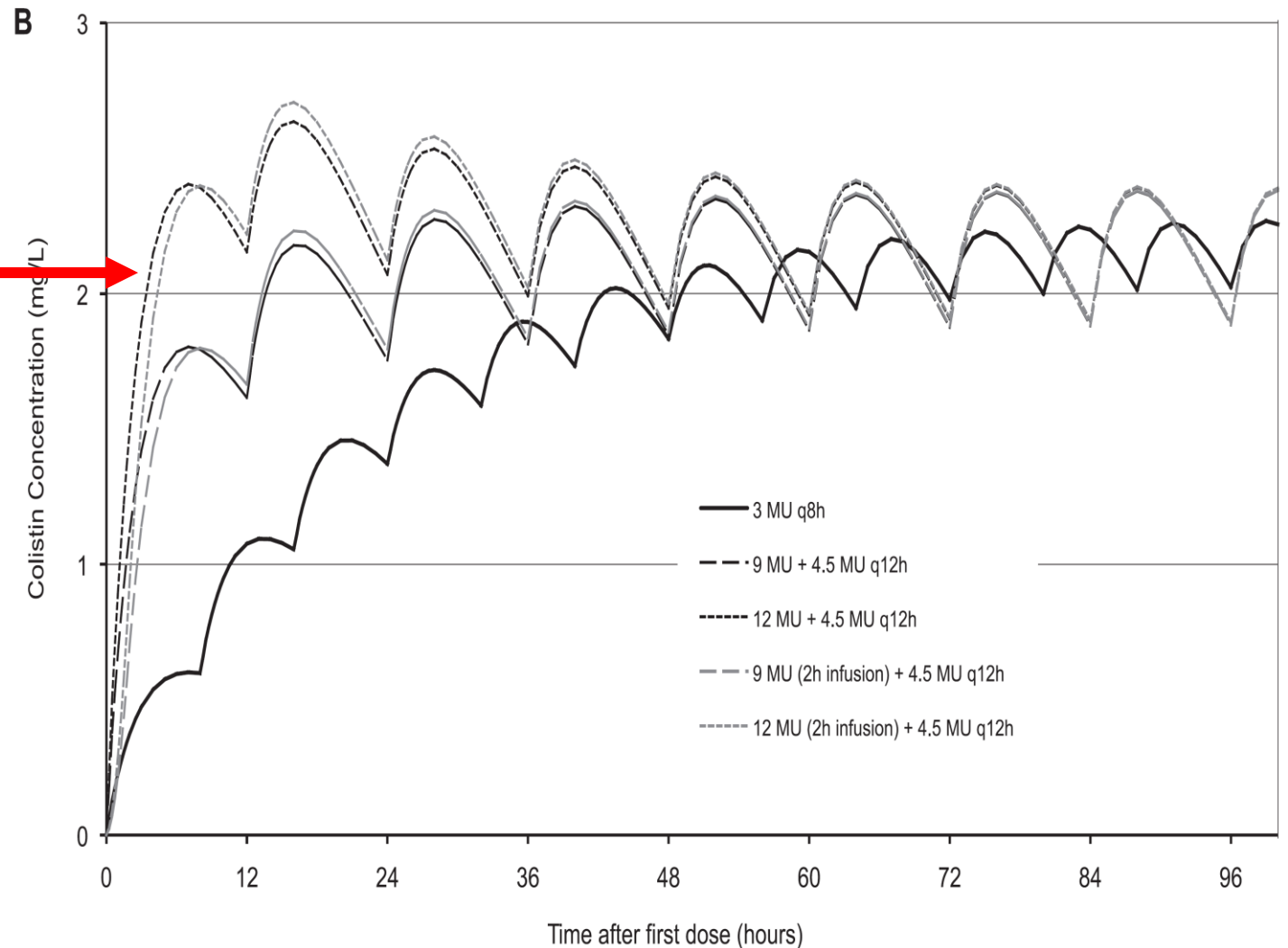


FIG. 4. Model-predicted CMS (A) and colistin (B) concentrations in a typical patient following the use of the current dosing regimen (3 MU as a 15-min infusion of CMS every 8 h [q8h]) and alternative dosing regimens with loading doses of 9 or 12 MU CMS as infusions of 15 min or 2 h and a maintenance dose of 4.5 MU CMS every 12 h (q12h).

Table 1. Risk Factors for Polymyxin Nephrotoxicity

Risk factor

Polymyxin exposure

Length of therapy^{2, 25–28}

Daily dose^{11, 12, 16, 19}

Cumulative dose^{2, 14, 25}

Other drug exposure

Concomitant nephrotoxins^{a;10–12, 14–17}

Patient factors

Obesity^{14, 29}

Preexisting renal dysfunction/disease^{1, 10, 27}

Age^{10, 16, 17, 29}

Diabetes²⁹

Hypertension¹⁰

Hypoalbuminemia¹⁵

Hyperbilirubinemia¹⁵

^aIncluding agents such as vancomycin, aminoglycosides, vasopressors, and calcineurin inhibitors.

- **AG y VAN:** ↑↑ nefrotoxicidad.
- **AG Y CUMARÍNICOS:** potencial bloqueo neuromuscular.

Infusión Prolongada de betalactámicos

Una estrategia de administración de infusión prolongada puede mejorar la curación microbiológica y clínica, especialmente cuando los patógenos demuestran concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) más altas.

Las estrategias de administración de infusión prolongada de antibióticos betalactámicos intravenosos pueden incluir una infusión continua (durante todo el intervalo de dosificación) o una infusión prolongada (durante 2 a 4 horas).

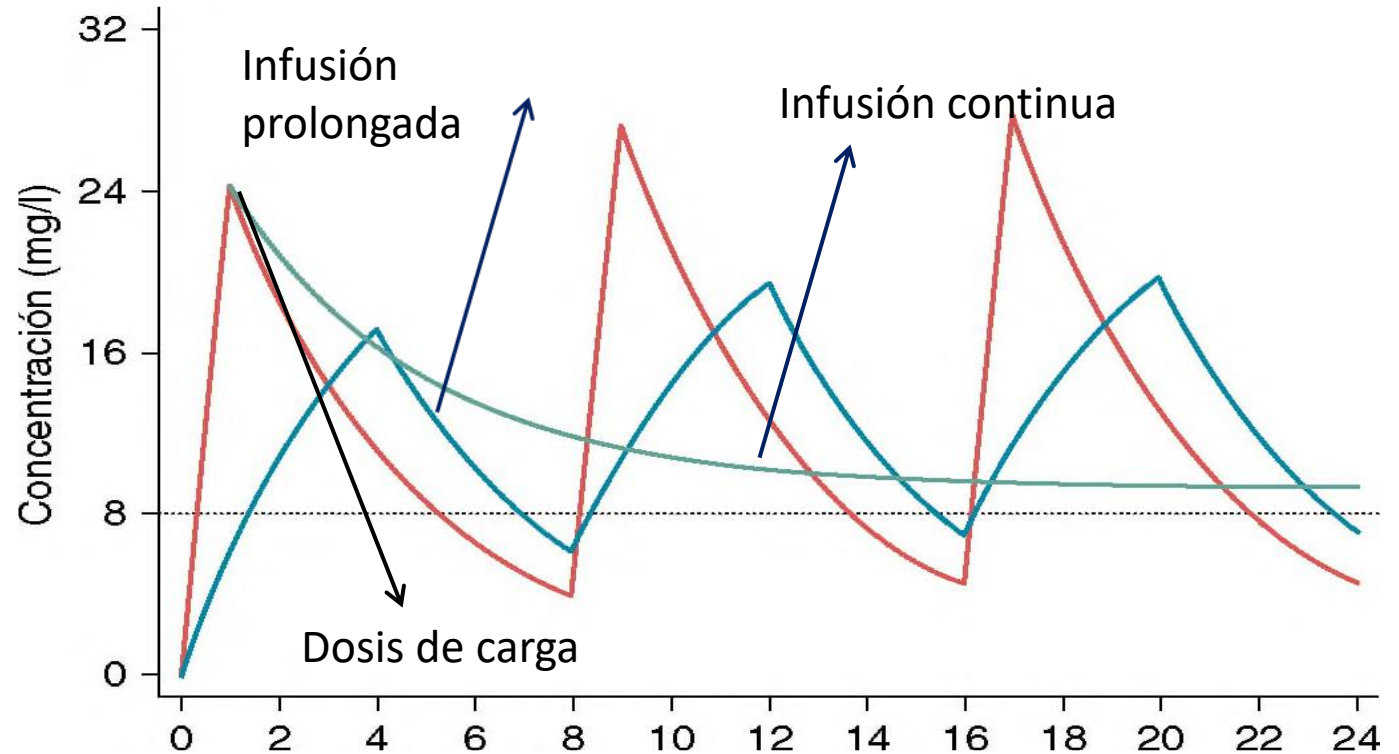
Los datos clínicos sugieren que las infusiones de betalactámicos prolongada (extendidas o continuas) son al menos igual de efectiva y, en ciertas circunstancias, tales como la enfermedad crítica, más eficaz que las infusiones intermitentes tradicionales para las infecciones Gram-negativas

Optimización % T>MIC

(MIC 4 - 8 ug/ml)

Meropenem

- 1 g i.v. cada 8 h (infusión de 1 h)
- 1 g i.v. cada 8 h (infusión de 4 h)
- 1 g i.v. (infusión de 1 h) seguida de 2 g i.v. (infusión de 23 h)



Directivas Sanitarias con RD INSN, octubre 2024

	Directiva Sanitaria
1	Uso de antimicrobianos de vigilancia y reserva en el INSN (clasificación AWaRe OMS) https://www.gob.pe/institucion/insn/normas-legales/6140684-388-2024-insn-dg
2	Uso de antimicrobianos en infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
3	Uso de antimicrobianos en infecciones por Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ra generación y carbapenemes
4	Uso de antimicrobianos en infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de difícil tratamiento https://www.gob.pe/institucion/insn/normas-legales/6140690-389-2024-insn-dg
5	Uso de antimicrobianos en infecciones por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenemes
6	Uso de antimicrobianos en infecciones por <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>E. faecium</i>



Recomendaciones para tratamiento de BGNNF resistentes a carbapenemes



BGN resistente a carbapenemes	Régimen alternativo optimizado
<i>Enterobacteria</i> resistente a carbapenemes (KPC y/o MBL)	Colistina: dosis de carga 5 mg/Kg/dosis, luego 2.5 mg/Kg/dosis cada 12 horas EV + Meropenem: 40 mg/ Kg/dosis cada 8 horas en infusión de 3 horas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DTR	Colistina: dosis de carga 5 mg/Kg/dosis, luego 2.5 mg/Kg/dosis cada 12 horas EV+ Meropenem (CIM <= 8 ug/mL): 40 mg/ Kg/dosis cada 8 horas en infusión de 3 horas
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenemes	Colistina: dosis de carga 5 mg/Kg/dosis, luego 2.5 mg/Kg/dosis cada 12 horas EV + Ampicilina/ sulbactam: (400 mg/kg/ días dividido en 3 dosis en infusión de 3 horas EV +/- minociclina o tigeciclina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP/SMX: 8-12 mg/kg/día dividido en 2 dosis EV + levofloxacino 20mg/Kg/día en 2 dosis en < 5 años y 10 mg/Kg/día en una dosis en > 5 años +/- minociclina o tigeciclina (> 8 años de edad)

5. Duración de la terapia antibiótica

- La duración de la terapia antibiótica no difiere entre las infecciones por organismos con fenotipos resistentes comparados con fenotipos más susceptibles
- Una vez que las pruebas de susceptibilidad estén disponibles, si el antibiótico empírico prescrito es inactivo (no susceptible en antibiograma) debería cambiarse a un régimen con un antibiótico activo (susceptible en antibiograma) considerando un curso completo de tratamiento (contado desde la fecha de inicio de tratamiento con el antibiótico activo), independiente de si la evolución clínica inicial fue favorable

No inferioridad de cursos cortos de tratamiento antibiótico



¿Cuándo cursos cortos?

- Infección no severa
- Control de fuente de infección (drenaje, retiro de dispositivo médico, etc.)
- Bacteria susceptible al antibiótico prescrito (MIC)
- Antibiótico alcanza concentraciones óptimas en el sitio de la infección
- Antibióticos administrados a dosis e intervalos óptimos
- Evolución clínica favorable dentro de las primeras 48 horas
- Inmunocompetente

✓ 7/7 vs 7/14 ?

Shorter Is Better

Diagnosis	Short (d)	Long (d)	Result	#RCT
CAP	3-5	5-14	Equal	14
Atypical CAP	1	3	Equal	1
Possible PNA in ICU	3	14-21	Equal	1*
VAP	5-8	10-15	Equal	3
Empyema	14-21	21-42	Equal	2
Cystic Fibrosis Exacerbation	10-14	14-21	Equal	1
Bronchiectasis Exacerbation	8	14	Equal	1
cUTI/Pyelonephritis	5 or 7	10 or 14	Equal	13**
Intra-abd Infection	4	8-10	Equal	3
Complex Appendicitis	1-2	5-6	Equal	2
Bacteremia (non <i>S. aureus</i>)	7	14	Equal	4†
Cellulitis/Wound/Abscess	5-6	10	Equal	4‡
Osteomyelitis	42	84	Equal	2
Osteo Removed Implant	28	42	Equal	1
Debrided Diabetic Osteo	10-21	42-90	Equal	2¶
Septic Arthritis	14	28	Equal	1
Bacterial Meningitis (peds)	4-7	7-14	Equal	6
AECB & Sinusitis	<5	≥7	Equal	>25
Variceal Bleeding	2-3	5-7	Equal	2
Neutropenic Fever	AFx72h/3 d	+ANC>500/9 d	Equal	2
Post Op Prophylaxis	0-1	1-5	Equal	57‡
Erythema Migrans (Lyme)	7-10	14-20	Equal	3
<i>P. vivax</i> Malaria	7	14	Equal	1
Early Syphilis	1 IM	3 IM in 3 wks	Equal	2

Total: 24 Conditions **>150 RCTs**

*Low CPIS score, CAP, HAP, VAP combined; **2 RCT included males, the smaller one found lower 10-18 d f/up cure in males with 7 days of therapy but no difference at longer follow-up, larger exclusive male study found no diff in cure, 3 Peds RCTs, 1 short course was superior on recurrence, 1 short course had more UTI failure at day 6-14 but not after day 14; †1 short course had more recurrence but still less overall abx despite retreatment with no difference in long term cure; ‡GNB bacteremia also in UTI/cIAI RCTs; ¶3 RCTs equal, 1 (low dose oral flucox) †relapses 2° endpoint; †all patients debrided, in 1 study total bone resection (clean margins); ‡Includes meta-analysis of 52 RCTs; refs at <https://www.bradspellberg.com/shorter-is-better>

Estrategia Handshake:

“El poder de las pequeñas y continuas interacciones para generar el cambio de comportamiento en el prescriptor”



Acortar gap”



Prescripción de antimicrobianos



Proceso Complejo de Toma de Decisiones



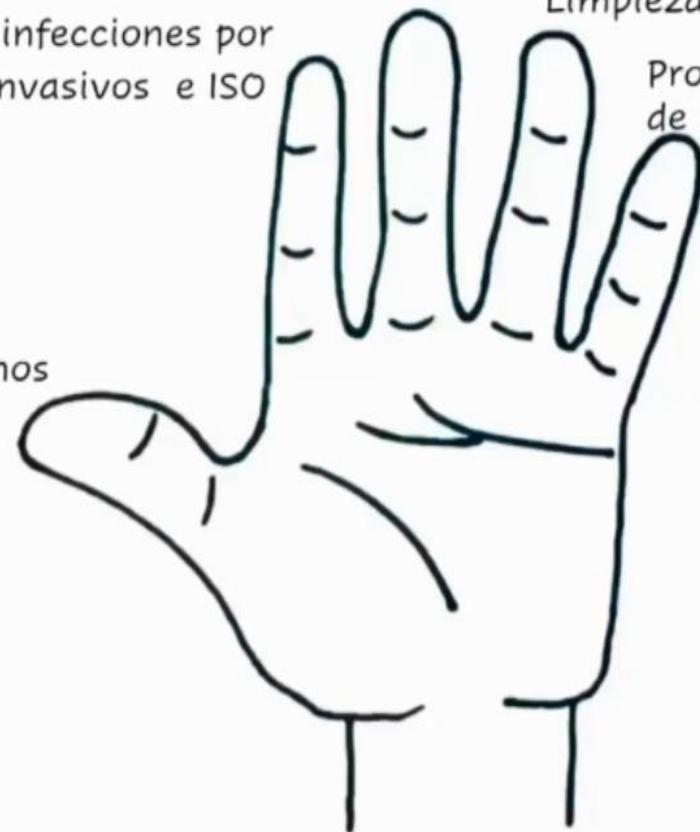


Vigilancia, prevención y control de infecciones



Aislamientos
Bundles para infecciones por dispositivos invasivos e ISO
Limpieza y desinfección
Programa de optimización de antimicrobianos

Higiene de manos



Retos

Comprometidos con el Uso Responsable y Apropiado de los Antimicrobianos

Conclusiones

- Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes están principalmente relacionadas a IAAS en pacientes atendidos en unidades críticas y constituyen un desafío para la elección del tratamiento antibiótico
- Es importante la lectura interpretada del antibiograma para deducir los diferentes mecanismo de resistencia y realizar la elección óptima de la terapia antibiótica
- Es prioritario incluir en las guías clínicas y el formulario farmacéutico del INSN , las nuevas opciones de tratamiento para infecciones por *P. aeruginosa* DTR y su prescripción debe contar con la autorización del especialista en enfermedades infecciosas de acuerdo a la DS: <https://www.gob.pe/institucion/insn/normas-legales/6140684-388-2024-insn-dg>
- Importancia de la adherencia a las recomendaciones para vigilancia, prevención y control de infecciones