


JORNADA AFAM 2023
Bloque Farmacia Clínica: Actualización de la
Farmacoterapia del Paciente Crítico



ACTUALIZACIÓN Y NUEVOS TRATAMIENTOS PARA MICROORGANISMOS MULTIRESISTENTES

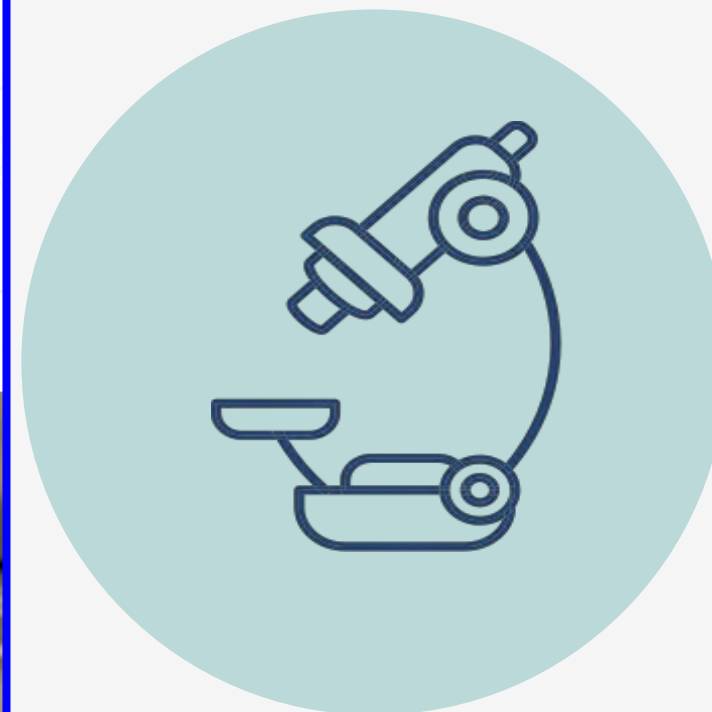
Farm Gisela Vecchio






La OMS ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad.

En 2017



Teniendo en cuenta

- 
- grado de **letalidad** de las infecciones que provocan;
 - que el tratamiento requiera o no **hospitalización prolongada**
 - frecuencia con que presentan **resistencia a los antibióticos existentes**
 - **facilidad con la que se transmiten** entre animales, de animales a personas y entre personas
 - si las infecciones que provocan **pueden o no prevenirse** (por ejemplo, mediante una buena higiene y vacunación)
 - **cuántas opciones terapéuticas quedan;**
 - si se están investigando y desarrollando nuevos antibióticos para tratar las infecciones que causan.



1- Prioridad Crítica

Lista OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos

Son **bacterias multirresistentes** especialmente peligrosas en **hospitales**, residencias de ancianos y en pacientes que usan dispositivos como **ventiladores y catéteres intravenosos**. Pueden provocar **infecciones graves y a menudo letales**, como las infecciones de la corriente sanguínea y neumonías.

- **Acinetobacter baumannii**, resistente a los carbapenémicos
- **Pseudomonas aeruginosa**, resistente a los carbapenémicos
- **Enterobacteriaceae**, resistentes a los carbapenémicos, productoras de BLEE

Priority 1: CRITICAL^a

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant
Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant
Enterobacteriaceae^b, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant
Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant
Moraxella catarrhalis, oxazolidinone-resistant
Campylobacter, fluoroquinolone-resistant
Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant
Nisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin non-susceptible
Klebsiella pneumoniae, ampicillin-resistant
Mycobacterium tuberculosis complex, fluoroquinolone-resistant



Medidas para reducir la aparición de resistencia: (I+D de nuevos ATB no alcanza para solucionar el problema)

Que podemos hacer como farmacéuticos hospitalarios?

- Integrar grupos de **Control de Infecciones**
- participar de los **PROA**
- Comité de Farmacoterapéutica: **evaluación de nuevos ATB** y definir sus condiciones de uso
- **En la UCI:** conocer los protocolos de tratamientos empíricos de nuestra unidad, verificar su cumplimiento durante la validación farmacéutica, consensuar estrategias de control de uso



ACTIVIDAD ABIERTA

LA HIGIENE DE MANOS

Y la resistencia a los
antimicrobianos



IDSA 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Published by IDSA on 6/7/2023. Document is current as of 12/01/22

A Focus on Extended-spectrum β -lactamase-Producing Enterobacterales, AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*

Table 1. Suggested dosing of antibiotics for the treatment of antimicrobial resistant infections in adults, assuming normal renal and hepatic function^{1,2}

Amikacin	<p>Uncomplicated cystitis: 15 mg/kg IV as a single dose</p> <p>Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 15 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation</p> <p>Additional information in Supplemental Material.</p>
Ampicillin-sulbactam	<p>Total daily dose of 6-9 grams of sulbactam</p> <p>Potential infusion strategies include the following:</p> <p>9 grams of ampicillin-sulbactam (6 grams ampicillin, 3 grams sulbactam) IV every 8 hours, infused over 4 hours</p> <p>27 grams of ampicillin-sulbactam (18 grams ampicillin, 9 grams sulbactam) IV as a continuous infusion</p> <p>3 grams of ampicillin-sulbactam (2 grams ampicillin, 1 gram sulbactam) IV every 4 hours, infused over 30 minutes</p> <p>Additional information in Supplemental Material.</p>
Cefepime	<p>Uncomplicated cystitis: 1 gram IV every 8 hours, infused over 30 minutes</p> <p>All other infections: 2 grams IV every 8 hours, infused over 3 hours (if possible)</p>

- Recomendaciones de opciones terapéuticas basadas en la evidencia según : bacteria, sensibilidad, sitio de infección
- Duración de tratamiento según la infección contando los días de tratamiento efectivo, similar a otras situaciones
- Pasaje a via oral cuando:
 - ATB VO con buena biodisponibilidad y sensibilidad disponible
 - Paciente hemodinamicamente estable
 - Foco controlado / removido / drenado
 - No hay dudas de problemas de absorción intestinal

REVIEW

Open Access

The place of new antibiotics for Gram-negative bacterial infections in intensive care: report of a consensus conference



Table 2 Spectrum of new beta-lactams with or without beta-lactamase inhibitors

	Carbapenemase-producing Enterobacterales			Nonfermenting gram-negative bacilli	
	Ambler classification			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	Imipenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
	Class A (prototype: KPC)	Class B = MBL (prototype: NDM)	Class D (prototype: OXA-48)		
Ceftolozane-Tazobactam	Red	Red	Red	Green	Red
Ceftazidime-Avibactam	Green	Red	Green	Green	Red
Imipenem-cilastatin-Relebactam	Green	Red	Red	Green	Red
Meropenem-Vaborbactam	Green	Red	Red	Red	Red
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Orange
Avibactam + Aztreonam	Green	Green	Green	Green	Red

KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases; MBL = metallo-beta-lactamases; NDM = New-Delhi MBL; OXA-48 = oxacillinase-48; XDR = extensively drug-resistant [13]

Green boxes: mainly susceptible species

Red boxes: mainly resistant species

Orange box: despite being highly susceptible in vitro, clinical efficacy remains uncertain, with excess mortality in a subgroup of the credible trial [11]

- Nuevos ATB: Uso en tratamientos empíricos? Solo si paciente colonizado con KPC + shock séptico
- Cefiderocol: como 2da linea ante falla o falta de tolerancia a otros ATB en KPC/NMD o Pseudomonas. Alto desarrollo de resistencia (reservarlo para casos solo ss). No usar en infecc por Acinetobacter (ss in vitro, pero clinicamente mayor mortalidad)
- PK/PD pacientes críticos : administrar en infusion prolongada 2-4 hs
- IRA en shock séptico: no ajustar dosis las primeras 24 horas

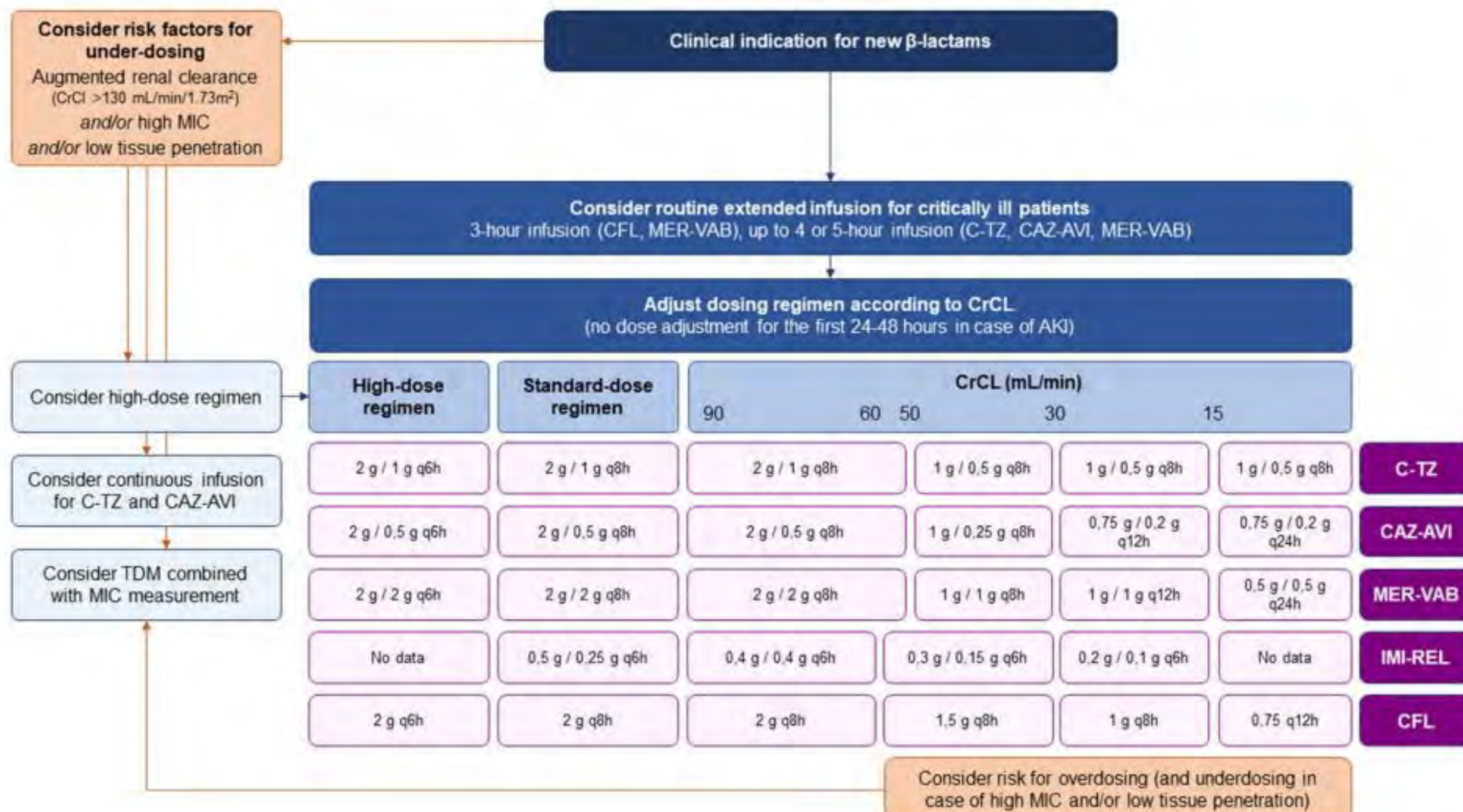
REVIEW

Open Access

Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and ceftiderocol in critically ill patients

François Barbier^{1,2*}, Sami Hraiech³, Solen Kernéis⁴, Nathanaël Veluppillai⁴, Olivier Pajot⁵, Julien Poissy⁶, Damien Roux^{2,7} and Jean-Ralph Zahar^{2,8} On behalf of the French Intensive Care Society

- Pacientes críticos: mas expuestos a BGN con Resistencias difíciles de tratar = resistentes a carbapenemes (por recibir ATB y por transmisión cruzada)
- Evidencia limitada en este grupo de pacientes
- Riesgo de subdosificar
- No usar los nuevos ATB en bacterias ss a carbapenemes



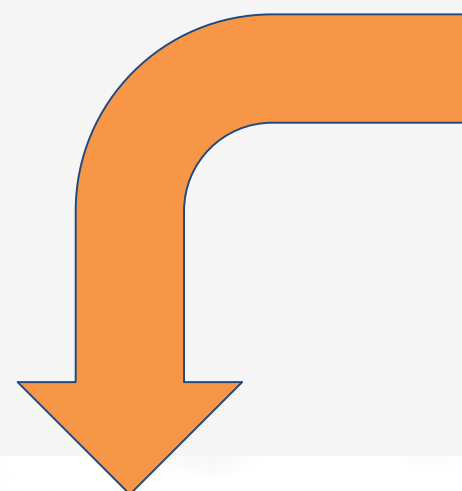


EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

- Recategoriza los resultados de antibiogramas según CIM en Sensible, Sensible con exposición incrementada y Resistente
- “I” – “Sensible, cuando se incrementa la exposición”: alta probabilidad de éxito terapéutico si la exposición al ATB está incrementada por ajuste del régimen de dosificación (dosis más altas, infusiones prolongadas) o por su concentración en el lugar de la infección, en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, la distribución, el metabolismo y la excreción del antimicrobiano.



Carbapenems	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Doripenem	0.5 g x 3 iv over 1 hour	1 g x 3 iv over 1 hour		HAP/VAP* due to non-fermenting Gram-negative pathogens (such as <i>Pseudomonas</i> spp. and <i>Acinetobacter</i> spp.) should be treated with 1 g x 3 iv over 4 hours.
Ertapenem	1 g x 1 iv over 30 minutes	None		
Imipenem	0.5 g x 4 iv over 30 minutes	1 g x 4 iv over 30 minutes		
Imipenem-relebactam	(0.5 g Imipenem + 0.25 g relebactam) x 4 iv over 30 minutes	None		
Meropenem	1 g x 3 iv over 30 minutes	2 g x 3 iv over 3 hours		Meningitis: 2 g x 3 iv over 30 minutes (or 3 hours)
Meropenem-vaborbactam	(2 g meropenem + 2 g vaborbactam) x 3 iv over 3 hours			

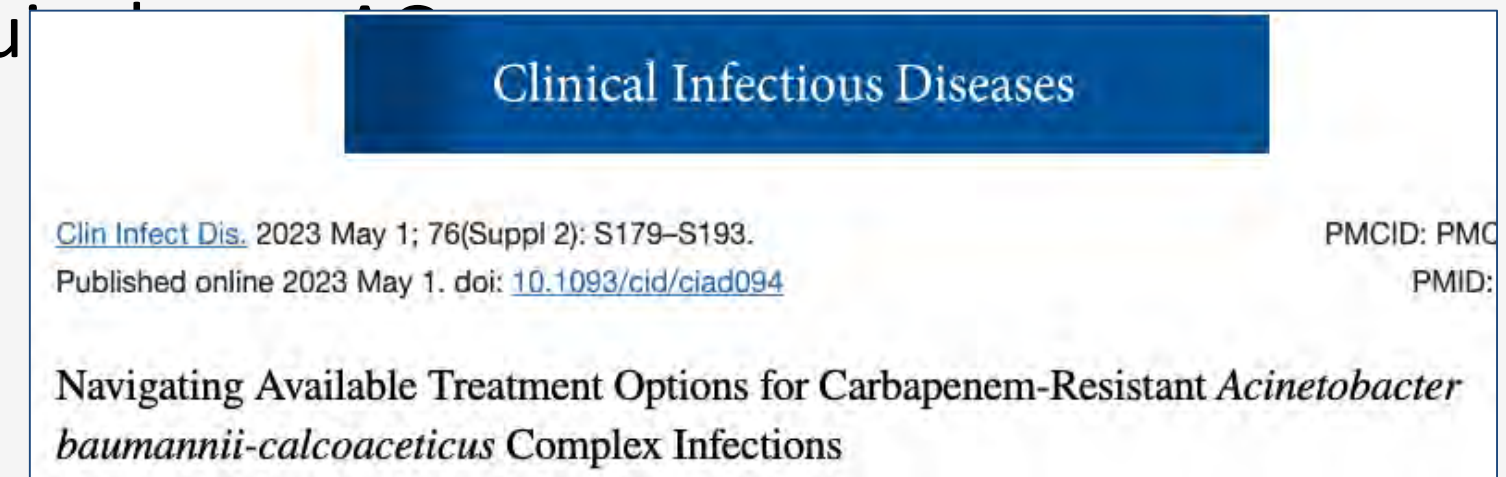
* HAP/VAP = hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia

Acinetobacter baumannii resistente a carbapenemes



Uno de los seis más importantes microorganismos Gram-negativos multirresistentes a nivel mundial. Causa **infecciones, principalmente intrahospitalarias**: neumonía, bacteriemias, e infecciones posquirúrgicas. Puede causar brotes hospitalarios.

1ra línea en Acinetobacter ss: betalactámicos, carbapenemes, qu



Opciones de tratamiento en resistentes: (combinar 2)



-Ampicilina-Sulbactam en altas dosis

-Colistin (o Polimixina B??)

-Tigeciclina (o minociclina)

-**Cefiderocol?** (no en Argentina. Resultados clínicos contradictorios)

-En estudio: sulbactam-durlobactam

Si es resistente a todos los ATB disponibles: **triple combinación**

AMS alta dosis + 2 de los siguientes: mero alta dosis IP / colistin / tigeciclina

Acinetobacter baumannii resistente a carbapenemes: Ampicilina-Sulbactam



2 Metanálisis mostraron menor mortalidad en regimenes que contenian Sulbactam vs colistin o tigeciclina , y menor nefrotoxicidad que colistín

Dosis: mínimo 18 gramos/ día de la combinación A+S

Infecciones leves y/o posible toxicidad: 3 g cada 4 hs

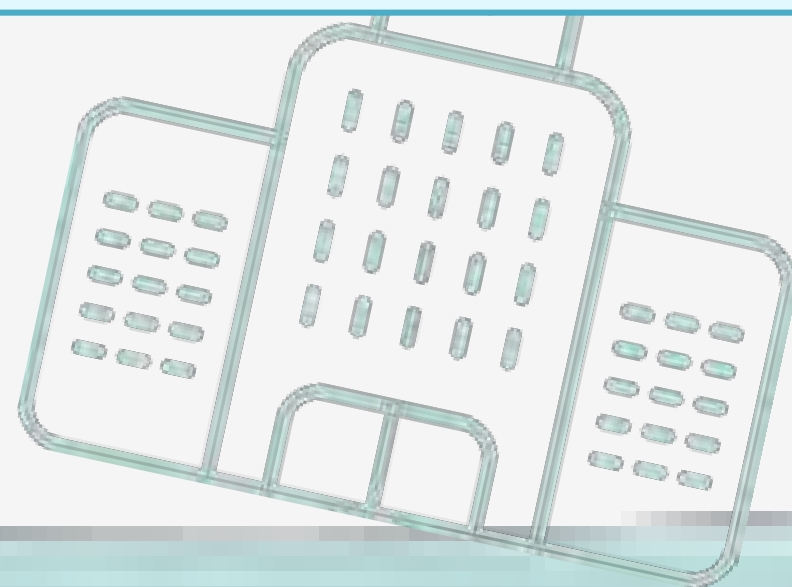
Infección moderada-severa, en MOXR (extensamente o multidroga R): combinación que incluya AMS en alta dosis (27 g de la combinación = 18 g ampi + **9 g sulbactam/día**)

- 9 gramos AMS cada 8 hs a pasar en 4 hs = **infusión prolongada**
- 9 gramosAMS cada 8 hs a pasar en 8 hs = 27 g en 24 hs = **infusión continua**

¿Seguridad de Altas Dosis?

No evaluado sistemáticamente

Monitorizar hepatograma y hemograma



-Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections: A systematic review and network meta-analysis. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, Wang G J Glob Antimicrob Resist. 2021;24:136.

-Antimicrobials for the treatment of drug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, Lee JI Crit Care. 2017;21(1):319

Acinetobacter baumannii resistente a carbapenemes: ¿Polimixina E o B?

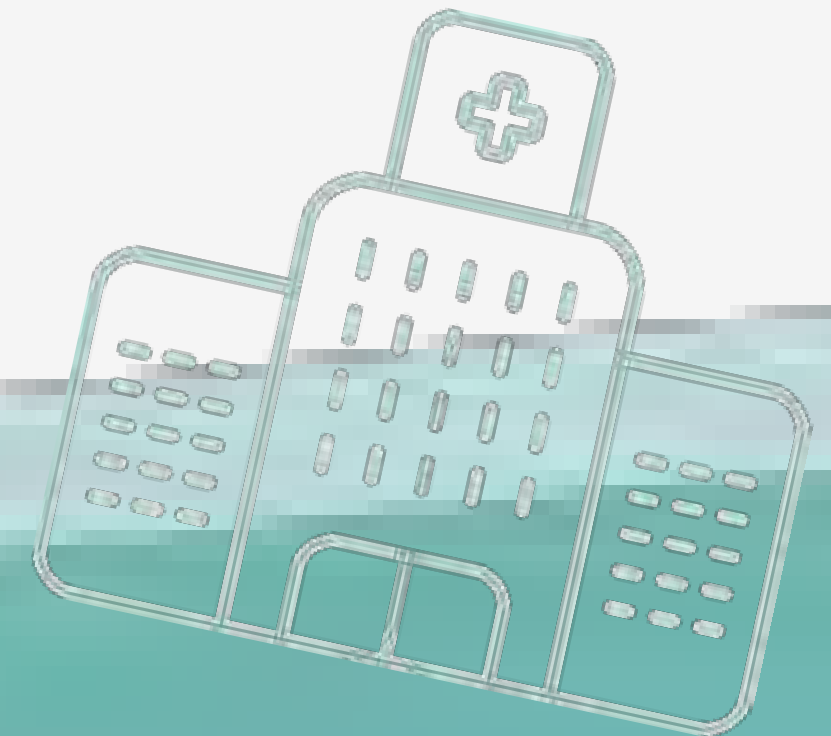


No en monoterapia: siempre como parte de una combinación

Guías IDSA: de elección : Polimixina B

Ambas: Buena actividad in vitro vs Acinetobacter

- Polimixina B: mejor perfil PK y menos nefrotoxicidad. Pero menos ensayos clínicos publicados
- Polimixina E= Colistin: dosis de carga, nefrotoxicidad, ajuste en IR. dosis expresada en colistin base (prodroga colistin metansulfonato)



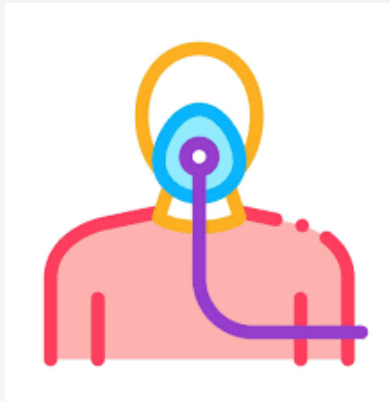
Acinetobacter baumannii resistente a carbapenemes: Colistín: particularidades según sitio de infección



Neumonía: en algunos pacientes, puede ser útil combinar colistin IV + colistin inhalado. **NBZ:** no de rutina, por riesgo de broncoconstricción. IDSA: en contra

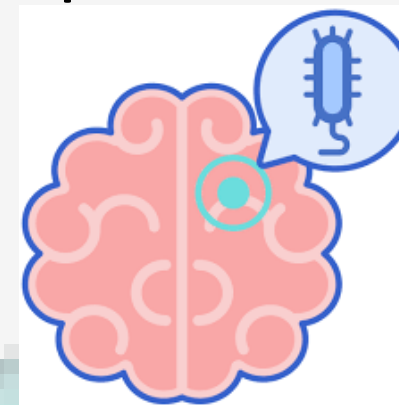
La mezcla de Colistin metansulfonato con agua permite la hidrólisis espontánea de la droga a su forma bioactiva (colistin), una mezcla de colistin A (polimixina E1) y colistin B (polimixina E2). Polimixina E1 ha mostrado causar inflamación local del epitelio de las vías aéreas e infiltración eosinofílica en estudios animales.

Preparar inmediatamente antes de usar en NBZ, o como máximo hasta 24 hs antes



Meningitis: alcanza solo el 25% de cc en LCR vs plasma: administración IV + IT

IT (Intratecal): riesgo de meningitis aséptica



Acinetobacter baumannii resistente a carbapenemes: Tigeciclina o Minociclina



Tetraciclinas: buena act in vitro, < nefrotoxicidad que colistin, < incidencia Clostridium difficile que otros ATB

- **Tigeciclina:** dosis optimizada: carga 200 mg, mantenimiento 100 mg cada 12 hs (nauseas)

No usar si hay bacteriemia (malas concentraciones en plasma). Nunca en monoterapia si bacteriemia o neumonía: mayor mortalidad

Buena cc en PPB , osteoarticular y penetración en biofilm

- **Minociclina:** en Argentina: no disponible el inyectable. Sería una alternativa en las situaciones en que se podría pasar a vía oral uno de los ATB del esquema (para descalar en infecciones no invasivas)

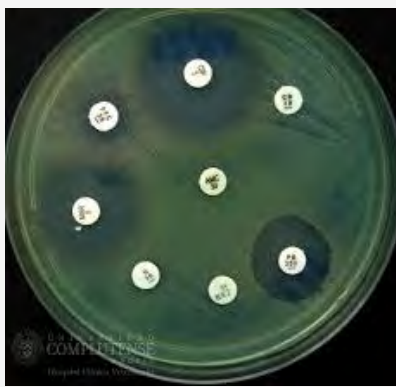
Clinical Infectious Diseases

[Clin Infect Dis.](#) 2023 May 1; 76(Suppl 2): S179–S193.
Published online 2023 May 1. doi: [10.1093/cid/ciad094](https://doi.org/10.1093/cid/ciad094)

PMCID: PMC
PMID:

Navigating Available Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex Infections

Pseudomona Multiresistente



ATB antipseudomónicos 1ra linea (en bacterias susceptibles): PTZ, ceftazidima, cefepime, aztreonam, quinolonas, meropenem, AG.....y si es resistente a todos estos?

Monoterapia según susceptibilidad:

1ra opcion

- Ceftolozano-tazobactam (IDSA y Europa)
- Ceftazidima-avibactam (IDSA)
- Imipenem-cilastatin-relebactam*

Alternativas

- Cefiderocol (guía IDSA lo incluye entre las 1ras op en ITU)
- Colistin (combinado)
- Amikacina monodosis en ITU no complicada

*IMI/CIL/REL mantiene una elevada actividad contra *P. aeruginosa* que desarrolla resistencia a CAZ/AVI y CTZ/TAZ³³, por lo cual es una opción adecuada para el tratamiento de rescate en infecciones graves.

IDSA 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Published by IDSA on 6/7/2023. Document is current as of 12/01/22

A Focus on Extended-spectrum β -lactamase-Producing Enterobacterales, AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*

Medicina Intensiva 46 (2022) 508–520



medicina *intensiva*

<http://www.medintensiva.org/>



PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: INFECCIONES GRAVES POR GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Tratamiento de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente



Pseudomona Multiresistente: terapia combinada?



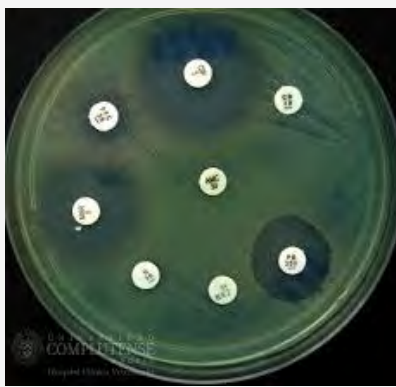
En tratamiento empírico si hay que cubrir pseudomona, usar 2 ATB aumenta la probabilidad de usar uno ss, pero se prefiere monoterapia excepto si : Sepsis, Shock séptico, gran quemado, neutropenia con bacteriemia

En tratamiento dirigido: en general : **monoterapia.**

Usar tratamiento **combinado** solo si neutropenia + bacteriemia, endocarditis, falla en el tratamiento



Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos: KPC



- nuevos ATB : menor toxicidad y mortalidad que la estrategia anterior de administrar meropenem a alta dosis en infusión prolongada + colistin o aminoglucósidos para bacterias con CIM a meropenem 8-16
- **1ra línea ceftazidima+avibactam 2 g (+0,5g) cada 8 hs en infusión de 3 hs o meropenem-vaborbactam (“levemente” superior por un estudio observacional en cura clínica y mortalidad) o imipenem-cilastatin-relebactam .**
MERO/VABO es activo también contra cepas mutantes de KPC, las cuales son resistentes a CAZ/AVI (KPC-8, KPC-31) y es capaz de reducir la CIM de cepas con susceptibilidad reducida al MERO por producción de BLEE o AmpC
- No hay estudios comparativos directos entre las 3 opciones: se consideran las 3 de primera línea si la bacteria aislada es susceptible
- Tigeciclina si no hay bacteriemia o ITU
- Alternativa: cefiderocol



Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos: KPC NDM



CRE = Enterobacterias Resistentes a Carbapenemes > Productoras de carbapenemasas:
KPC, OXA, MBL

NDM = enzima carbapenemasa MBL (descrita por 1ra vez en Nueva Dheli)

1ra opción: Aztreonam + Avibactam (disponible como ceftazidima + avibactam)

Administrados en simultáneo: Aztreonam y CAZAVI 2 g c/8 hs a pasar en 3 hs

Alternativo: Aztreonam 2 g c/ 6 hs y CAZAVI 2 g c/8 hs

La enzima NDM no hidroliza al Aztreonam, pero si puede ser destruido por BLEE, AMPc, KPC, que suelen co-producir las bacterias NMD (inhibidas por avibactam)

2da opción: cefiderocol



**ALERTA
EPIDEMIOLOGICA**

**EMERGENCIA DE
ENTEROBACTERIALES
DOBLE PRODUCTORES
DE CARBAPENEMASAS**

**PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD
EN BACTERIOLOGIA**
INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"
<http://antimicrobianos.com.ar/category/alerta/>

BOLETIN INFORMATIVO Nro. 4 – Abril 2021

Logos: RED WHONET ARGENTINA, ANLIS MALBRÁN, Ministerio de Salud Argentina.

C) Métodos ad hoc para confirmación fenotípica de KPC+MBL

C.1) COLOCACION ESTRATEGICA DE MONODISCOS DE APB y EDTA:

Se sugiere ubicar los inhibidores frente a sustratos donde sólo se manifieste la actividad hidrolítica de una sola de las carbapenemasas de la combinación.

- APB: se sugiere colocar este monodisco a 10 mm centro a centro del disco de aztreonam (ATM). La resistencia a ATM se debe a la presencia de KPC o eventualmente BLEEs acompañantes. Solo KPC será inhibible por APB.

-EDTA: se sugiere colocar este monodisco a 15 mm centro a centro del disco de CZA. La resistencia a CZA debido a la presencia de MBL, será inhibible por EDTA manifestándose la sinergia entre los discos.



IRA en SHOCK SEPTICO: Diferir el ajuste de dosis

Clinical Infectious Diseases

INVITED ARTICLE

HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY: Robert Weinstein, Section Editor

Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun?

Ryan L. Crass,¹ Keith A. Rodvold,² Bruce A. Mueller,¹ Manjunath P. Pai¹

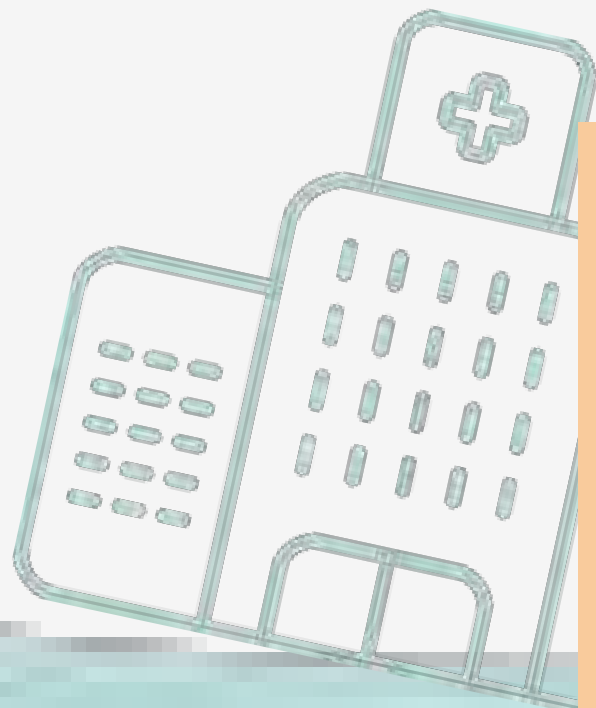
¹Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor; ²Departments of Pharmacy Practice and Medicine, Colleges of Pharmacy and Medicine, University of Illinois at Chicago

Antibiotic renal dose adjustments are determined in patients with stable chronic kidney disease and may not translate to patients in late-phase trials and practice. Ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, and telavancin all carry precautionary statements for reduced clinical response in patients with baseline creatinine clearance of 30–50 mL/min, potentially due to unnecessary dose reduction in the setting of acute kidney injury (AKI). In this review, we discuss the regulatory landscape for antibiotics eliminated by the kidney and highlight the importance of the first 48 hours of therapy. Using a clinical database, we identified AKI on admission in a substantial proportion of patients with pneumonia (27.1%), intraabdominal (19.5%), urinary tract (20.0%), or skin and skin structure infections (9.7%) that resolved by 48 hours in 57.2% of cases. We suggest that deferred renal dose reduction of wide therapeutic index antibiotics could improve outcomes in patients with infectious diseases.

Keywords. acute kidney injury; creatinine clearance; kidney function; precision medicine; regulatory science.



- Los ajustes sugeridos para IRC no son extrapolables a IRA
- En shock septico, la función renal puede recuperarse en pocas horas con la reanimación
- ECA de cazavi y cefto tazo encontraban < rta clínica en pacientes con Clcr 30-50 en los que se habia ajustado la dosis
- 1ras 48 hs de tto: periodo crítico en infecciones complicadas con bacteriemia



RECOMENDACION: Pacientes con función renal previa normal o desconocida, y Clcr 30-50 en contexto de infección severa: mantener dosis plena las primeras 48 hs de ATB que no llevan dosis de carga y tienen perfil de seguridad aceptable (carbapenems y betalactamicos + IBL)

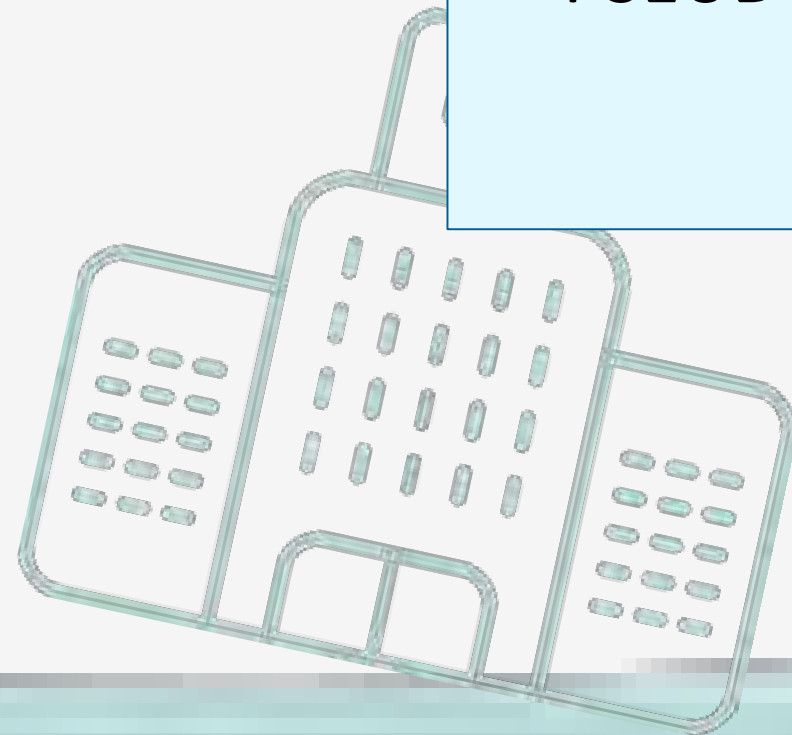
No aplica a ATB en los que el riesgo de toxicidad es alto: vancomicina, aminoglucósidos, colistin

RESUMEN: OPCIONES DISPONIBLES ACTUALMENTE EN ARGENTINA PARA TRATAR BACTERIAS MULTI RESISTENTES

- BLEE: CARBAPENEMES
- KPC: CAZAVI
- NDM: CAZAVI + AZTREONAM

- ACINETOBACTER (CRAB): AMS ALTA DOSIS + COL
O TIGE

- PSEUDOMONA MULTIR: CEFTO-TAZO , CAZAVI



Recomendaciones finales

- Analizar la **evidencia** disponible para incorporar nuevos ATB: sensibilidad in vitro + resultados clínicos = GPC
- Conocer estrategias de **dosis y administración, teniendo en cuenta sitio de infección**
- Trabajar en conjunto con **Infectología y Terapia Intensiva: comunicación, PROA**
- Acceso a resultados de **cultivos y antibiograma** al momento de la validación
- **Dosis:** tener en cuenta si se **expresan** en base a la combinación o a uno de los 2 componentes (ej ceftazidima avibactam: 2,5 g = 2 g de cefta)
- Diferir **ajuste en IRA** en contexto de shock
- Monitorizar toxicidad

Muchas Gracias!

gisela.vecchio@hiba.org.ar

