



Tratamiento de infecciones por BACILOS GRAM NEGATIVOS **MULTIRRESISTENTES**

DRA. MIRTHA CALDERINI – INFECTOLOGIA CLINICA

2025

INTRODUCCION

- ▶ Los patógenos que presentan mayor peligro se han agrupado bajo el término **ESKAPE** (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter spp.)

Gráfico 2. Porcentaje de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, de origen hospitalario. Red de Vigilancia laboratorial de RAM. Año 2022.

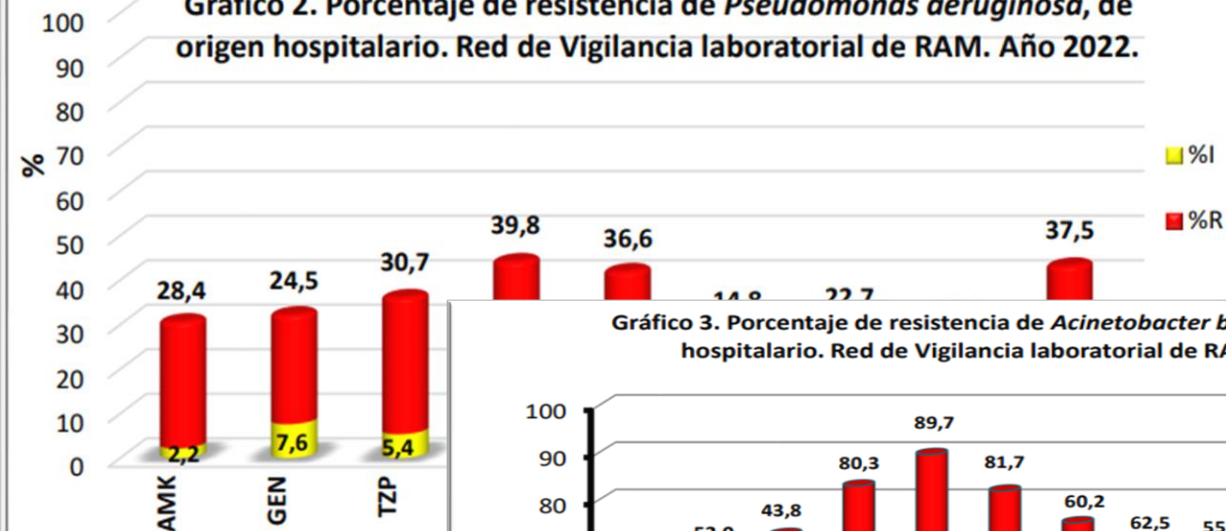


Gráfico 3. Porcentaje de resistencia de *Acinetobacter baumannii*, de origen hospitalario. Red de Vigilancia laboratorial de RAM. Año 2022.

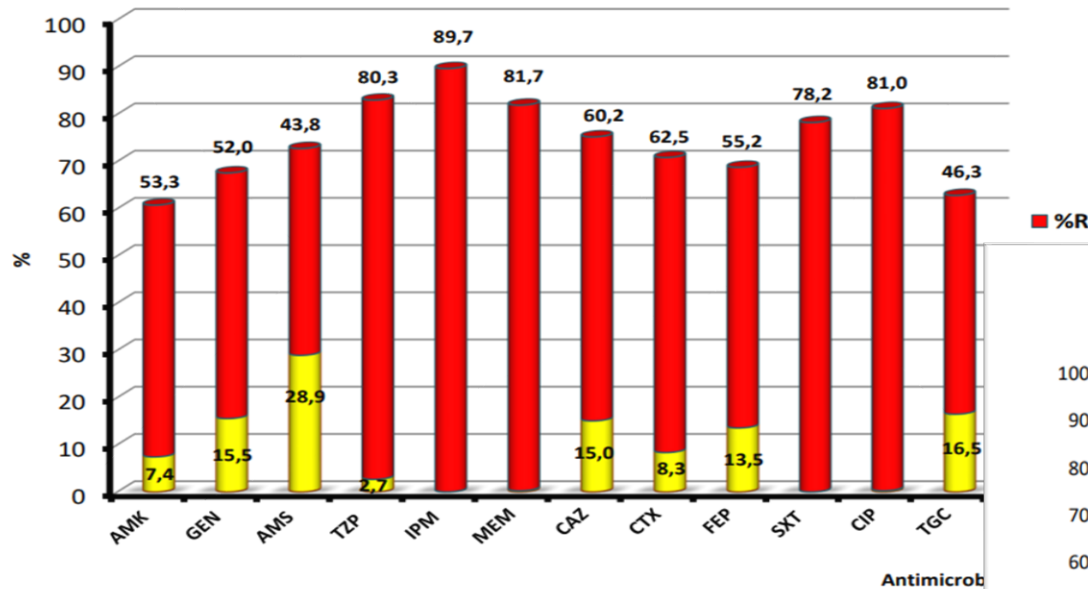
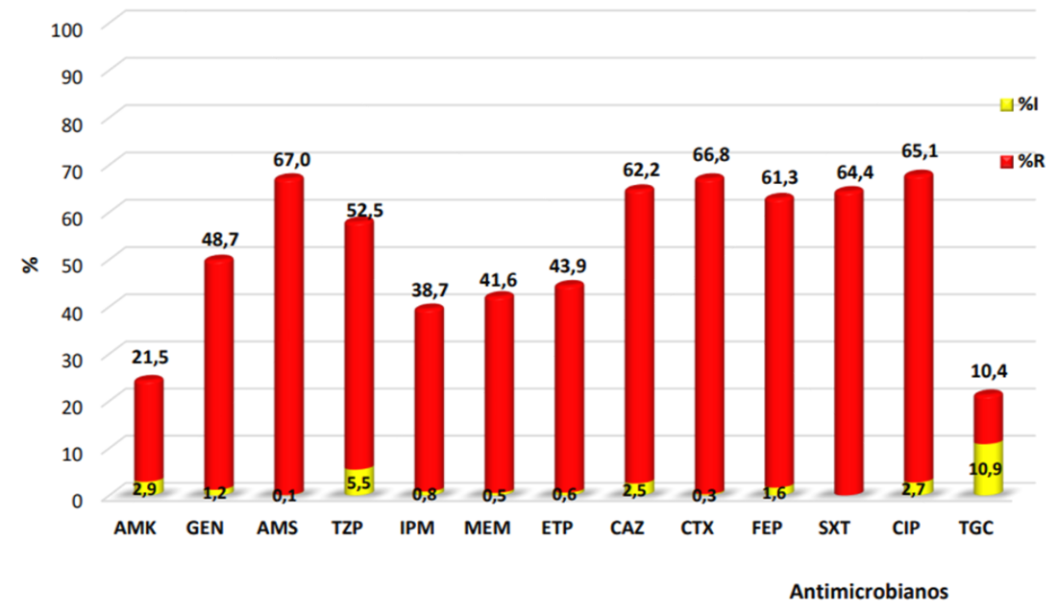
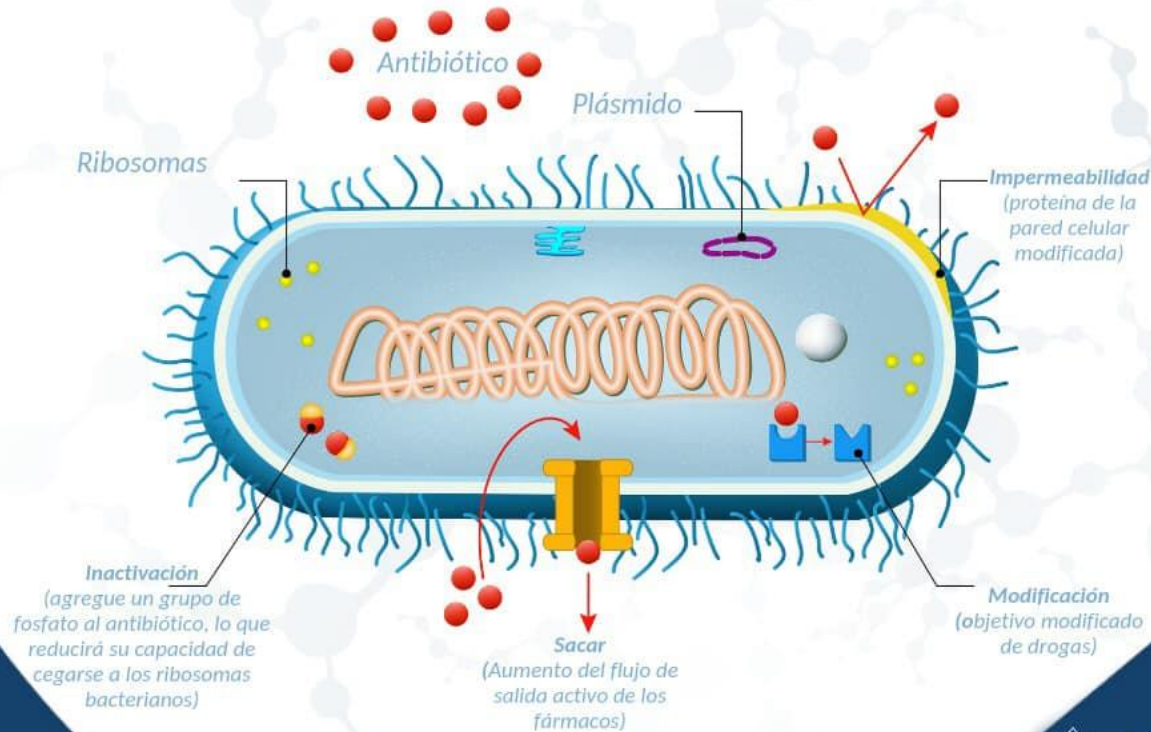


Gráfico 1. Porcentaje de resistencia de *Klebsiella pneumoniae*, de origen hospitalario. Red de Vigilancia laboratorial de RAM. Año 2022.



MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA



- Beta-lactamasa (BLEE)
- Pérdida de canales de porina
- Bombas de eflujo
- Enzimas modificadoras de aminoglucósidos.
- Modificaciones de topoisomerasas. (fluoroquinolonas)
- Modificaciones del Lípido A (LPS) (Polimixinas)
- Heterorresistencia
- Resistencia adaptativa
- Efecto inóculo

BACILOS GRAM NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

► Criterios para definir MDR, XDR y PDR

MDR

(Multidrug-resistant)

No susceptible a ≥ 1 agentes en
 ≥ 3 categorías de antimicrobianos

XDR

(Extensively drug-resistant)

No susceptible a ≥ 1 agente en
todas las categorías excepto ≤ 2

PDR

(Pandrug-resistant)

No susceptible a todos los
agentes antimicrobianos



Cuando una especie tiene resistencia intrínseca a una categoría antimicrobiana, esta categoría no debe contarse al calcular el número de categorías a la que el microorganismo aislado no es sensible.

Cual es el tratamiento recomendado para **infección urinaria baja no complicada** producida por Enterobacteriales productores de BLEE (E-BLEE) ?

**Nitrofurantoína o
Trimetoprim/sulfametoxazol**

NE: MODERADO
NR: FUERTE A FAVOR

Aminoglucosidos en dosis unica
como alternativa de tratamiento

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

Table 4. Treatment Regimens and Expected Early Efficacy Rates for Acute Uncomplicated Cystitis

Drug (dosage)	Mean percentage (range)			
	Estimated clinical efficacy ^{a,b}	Estimated microbiological efficacy ^b	Common side effects	References
Nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals (100 mg twice daily for 5–7 days)	93 (84–95)	88 (86–92)	Nausea, headache	[36, 37, 39]
Trimethoprim-sulfamethoxazole (160/800 mg twice daily for 3 days)	93 (90–100)	94 (91–100)	Rash, urticaria, nausea, vomiting, hematologic	[36, 37]
Fosfomycin trometamol (3 g single-dose sachet)	91	80 (78–83)	Diarrhea, nausea, headache	[39, 40]
Pivmecillinam (400 mg twice daily for 3–7 days)	73 (55–82)	79 (74–84)	Nausea, vomiting, diarrhea	[29, 43]
Fluoroquinolones (dose varies by agent; 3-day regimen) ^c	90 (85–98)	91 (81–98)	Nausea/vomiting, diarrhea, headache, drowsiness, insomnia	[35, 43, 44, 46–52]
β-lactams (dose varies by agent; 3–5 day regimen) ^d	89 (79–98)	82 (74–98)	Diarrhea, nausea, vomiting, rash, urticaria	[38, 52, 54]

^a Efficacy rates refer to cure rates on the visit closest to a 5–9-day period following treatment, and are averages or ranges calculated from clinical trials discussed in the text.

^b Estimated clinical efficacy and microbiological efficacy rates should not necessarily be compared across agents, because study design, efficacy definition, therapy duration, and other factors are heterogeneous. Studies represent clinical trials published since publication of the 1999 Infectious Disease Society of America guidelines so as to represent efficacy rates that account for contemporary prevalence of antibiotic-resistant uropathogens. Note that efficacy rates may vary geographically depending on local patterns of antimicrobial resistance among uropathogens. See text for details.

^c Data on fluoroquinolones are compiled from regimens of ofloxacin, norfloxacin, and ciprofloxacin from the referenced clinical trials and not other fluoroquinolones that are no longer commercially available. See text for details.

^d Data on β-lactams data cited are derived from clinical trials examining second and third generation cephalosporins and amoxicillin-clavulanate. See text for details.

Fosfomicina/Trometamol

Alternativa de tratamiento para cistitis no complicada por E. Coli productor de BLEE

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

Infección Urinaria complicada y pielonefritis producida por Enterobacteriales productores de BLEE

IVU COMPLICADA

Asociación a una anomalía estructural o funcional del tracto genitourinario o infección urinaria en un paciente masculino.

SIN CHOQUE SEPTICO **ERTAPENEM**

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

CON CHOQUE SEPTICO **MEROPENEM**

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

No se recomienda el uso de nitrofurantoina ni fosfomicina oral

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

Infecciones fuera del tracto urinario producidas por E-BLEE

Se recomienda el uso de carbapenémicos (ERTAPENEM o MEROPENEM) dependiendo de la condición clínica del paciente

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

JAMA | Original Investigation

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance A Randomized Clinical Trial

Patrick N. A. Harris, MBBS; Paul A. Tambyah, MD; David C. Lye, MBBS; Yin Mo, MBBS; Tau H. Lee, MBBS; Mesut Yilmaz, MD; Thamer H. Alenazi, MD; Yaseen Arabi, MD; Marco Falcone, MD; Matteo Bassetti, MD, PhD; Elda Righi, MD, PhD; Benjamin A. Rogers, MBBS, PhD; Souha Kanj, MD; Hasan Bhalily, MBBS; Jon Iredell, MBBS, PhD; Marc Mendelson, MBBS, PhD; Tom H. Boyles, MD; David Looke, MBBS; Spiros Miyakis, MD, PhD; Genevieve Walls, MB, ChB; Mohammed Al Khamis, MD; Ahmed Zikri, PharmD; Amy Crowe, MBBS; Paul Ingram, MBBS; Nick Daneman, MD; Paul Griffin, MBBS; Eugene Athan, MBBS, MPH, PhD; Penelope Lorenc, RN; Peter Baker, PhD; Leah Roberts, BSc; Scott A. Beatson, PhD; Anton Y. Peleg, MBBS, PhD; Tiffany Harris-Brown, RN, MPH; David L. Paterson, MBBS, PhD; for the MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN)

RESULTS Among 379 patients (mean age, 66.5 years; 47.8% women) who were randomized appropriately, received at least 1 dose of study drug, and were included in the primary analysis population, 378 (99.7%) completed the trial and were assessed for the primary outcome. A total of 23 of 187 patients (12.3%) randomized to piperacillin-tazobactam met the primary outcome of mortality at 30 days compared with 7 of 191 (3.7%) randomized to meropenem (risk difference, 8.6% [1-sided 97.5% CI, $-\infty$ to 14.5%]; $P = .90$ for noninferiority). Effects were consistent in an analysis of the per-protocol population. Nonfatal serious adverse events occurred in 5 of 188 patients (2.7%) in the piperacillin-tazobactam group and 3 of 191 (1.6%) in the meropenem group.

Infección urinaria no complicada producida por Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos (ERC)

Tmp/smx, nitrofurantoina, ciprofloxacina, levofloxacina, aminoglucósido D.U

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

Fosfomicina oral limitarse para E. Coli resistente a carbapenémicos.

NE: Moderado
NR: Fuerte a favor

No se recomienda polimixina B debido a su baja excreción renal.

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

Colistina o ceftazidima/avibactam

Alternativa si resistente a TMP/SMX, nitrofurantoína, ciprofloxacina, levofloxacina, o aminoglucósido según mecanismo de resistencia

NE: Moderado
NR: Fuerte a favor

Pielonefritis no complicada producida por Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos (ERC)

TMP/SMX, ciprofloxacina o aminoglucósido (en pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad)

NE: Moderado

NR: Fuerte a favor

Ceftazidima-avibactam,

En caso de resistencia a TMP/SMX, y ciprofloxacina, de acuerdo con el mecanismo de resistencia

NE: Moderado

NR: Fuerte a favor

Aminoglucósidos como alternativa en pacientes con pielonefritis y bajo riesgo de nefrotoxicidad

NE: Baja

NR: Fuerte a favor

Infecciones fuera del tracto urinario producidas por ERC productores de KPC

Se recomienda el uso de **Ceftazidima-avibactam**

En pacientes con infección intraabdominal se debe adicionar un antimicrobiano con cobertura para bacterias anaerobias

NE: Alta

NR: Fuerte a favor

Identificación de una metalobetalactamasa “MBL” (NDM, VIM, IMP, etc.) o la identificación de coproducciones de KPC con MBL (EJ. KPC +NDM, KPC +VIM)

Ceftazidima/avibactam mas aztreonam

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

[Review](#) > [Expert Rev Anti Infect Ther.](#) 2024 Apr;22(4):203-209.
doi: 10.1080/14787210.2024.2307912. Epub 2024 Feb 8.

Ceftazidime–avibactam and aztreonam combination for Carbapenem–resistant Enterobacterales bloodstream infections with presumed *Metallo-β-lactamase* production: a systematic review and meta-analysis

Infecciones severas causadas por ERC

Terapia combinada (susceptibles in vitro)

Aminoglucósidos, tigeciclina, fluoroquinolonas o fosfomicina en caso de resistencia o no disponibilidad de nuevos agentes betalactámicos combinados con inhibidores de betalactamasas

NE: Moderada

NR: Fuerte a favor

Limitar uso de tigeciclina para infecciones intraabdominales o de tejidos blandos

Pielonefritis por *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia difícil de tratar (DTR)

Se recomienda el uso de **ceftalozano/tazobactam** como primera alternativa cuando presente sensibilidad in vitro

NE: Moderado

NR: Fuerte a favor

Ceftazidima/avibactam como alternativa para el tratamiento cuando presente sensibilidad en el antibiograma

NE: Baja

NR: Fuerte a favor

Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis

Gowri Raman¹, Esther E. Avendano¹, Jeffrey Chan¹, Sanjay Merchant² and Laura Puzniak²

- 28 publicaciones, 31 estudios.

- **Factores de riesgo *P. aeruginosa* MDR:**

- Admisión a UCI (OR: 2.2)
- Uso de antibióticos (Quinolonas OR: 4.3, carbapenem OR: 13.7)
- Estancia hospitalaria (OR: 1.9)

- **Factores de riesgo *P. aeruginosa* R a carbapenem:**

- Uso de antibióticos (Pip/Tazo OR: 2.6, carbapenem OR: 4.4, vancomicina OR: 1.76)

Infecciones fuera del tracto urinario causadas por *P. aeruginosa* DTR

Se recomienda el uso de **Ceftalozano/tazobactam o
Ceftazidima/avibactam o
Imipenem/cilastatina/relebactam**

NE: Moderado
NR: Fuerte a favor

Terapia combinada (sensibilidad in vitro)
Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, polimixinas,
aztreonan o fosfomicina disódica en caso de
resistencia o no disponibilidad de nuevos agentes
betalactámicos combinados con inhibidores de
betalactamasas

NE: Baja
NR: Fuerte a favor

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



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 Puzniak,⁷ Tom M. File,⁸ Shannon Olson,⁹
Sorabh Dhar,¹⁰ Robert A. Bonomo,¹¹ and Federico Perez¹¹

Infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC)

Infecciones leves localizadas

Ampicilina/sulbactam (3gr IV cada 4hs) en monoterapia si hay sensibilidad in vitro

NE: Baja

NR: Fuerte a favor

Infecciones moderadas a severas

Se recomienda terapia combinada con al menos 2 antibioticos activos

NE: Baja

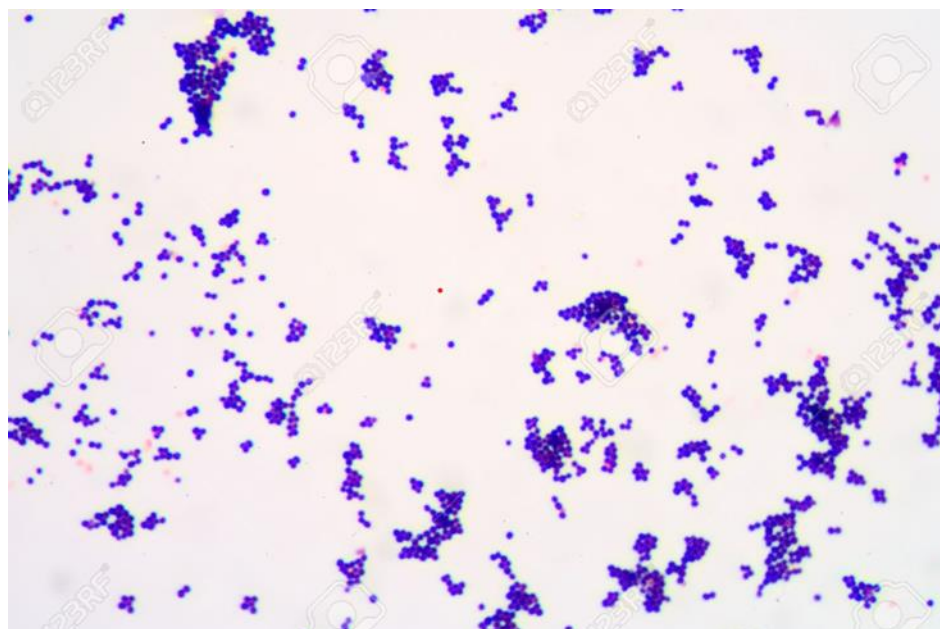
NR: Fuerte a favor

Dosis altas de ampicilina/sulbactam (9gr IV c/8hs durante 4hs o 27gr cada 24hs en infusion continua) en tratamiento combinado de infecciones severas aun cuando no se cuente con sensibilidad in vitro

NE: Baja

NR: Fuerte a favor

SAMR





Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia [CC BY-SA](#)



Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia [CC BY-NC](#)



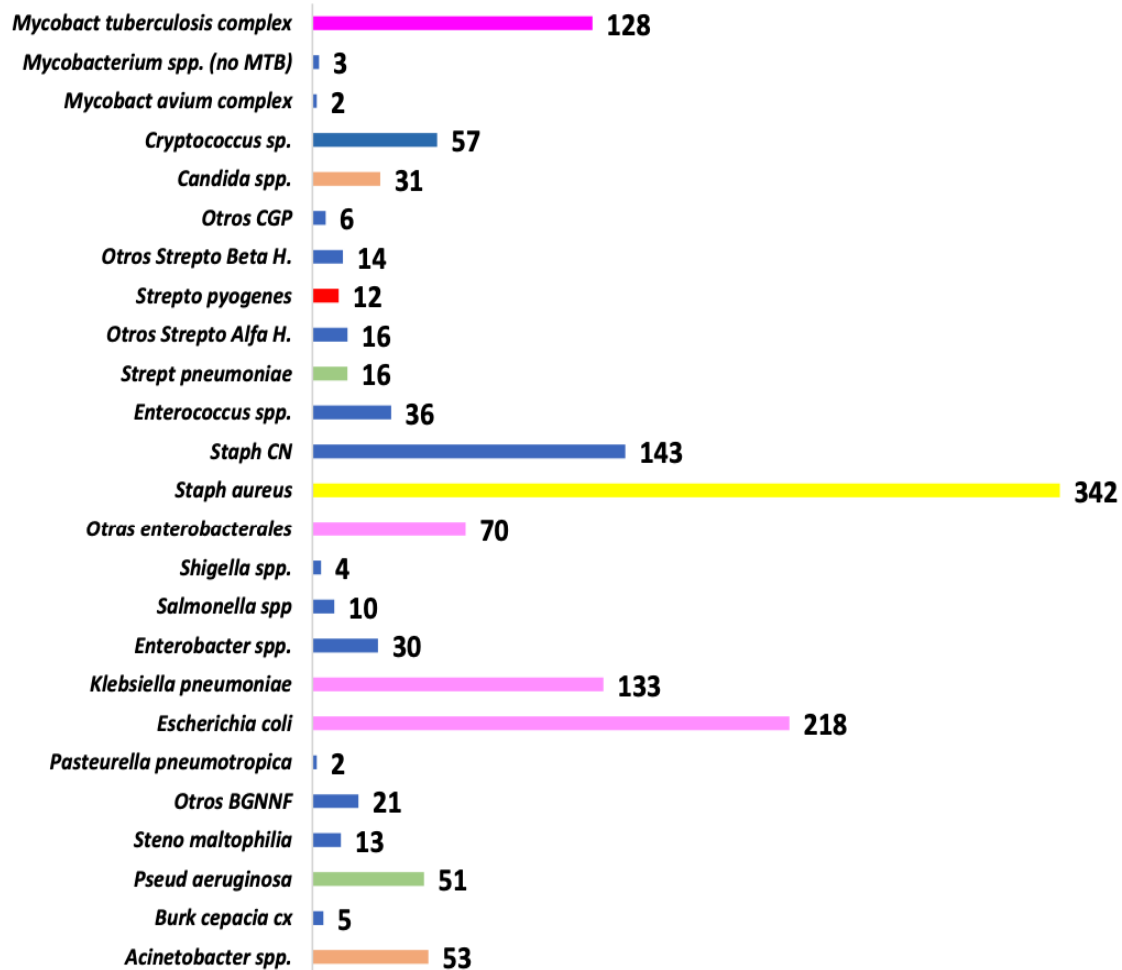
Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia [CC BY-NC](#)



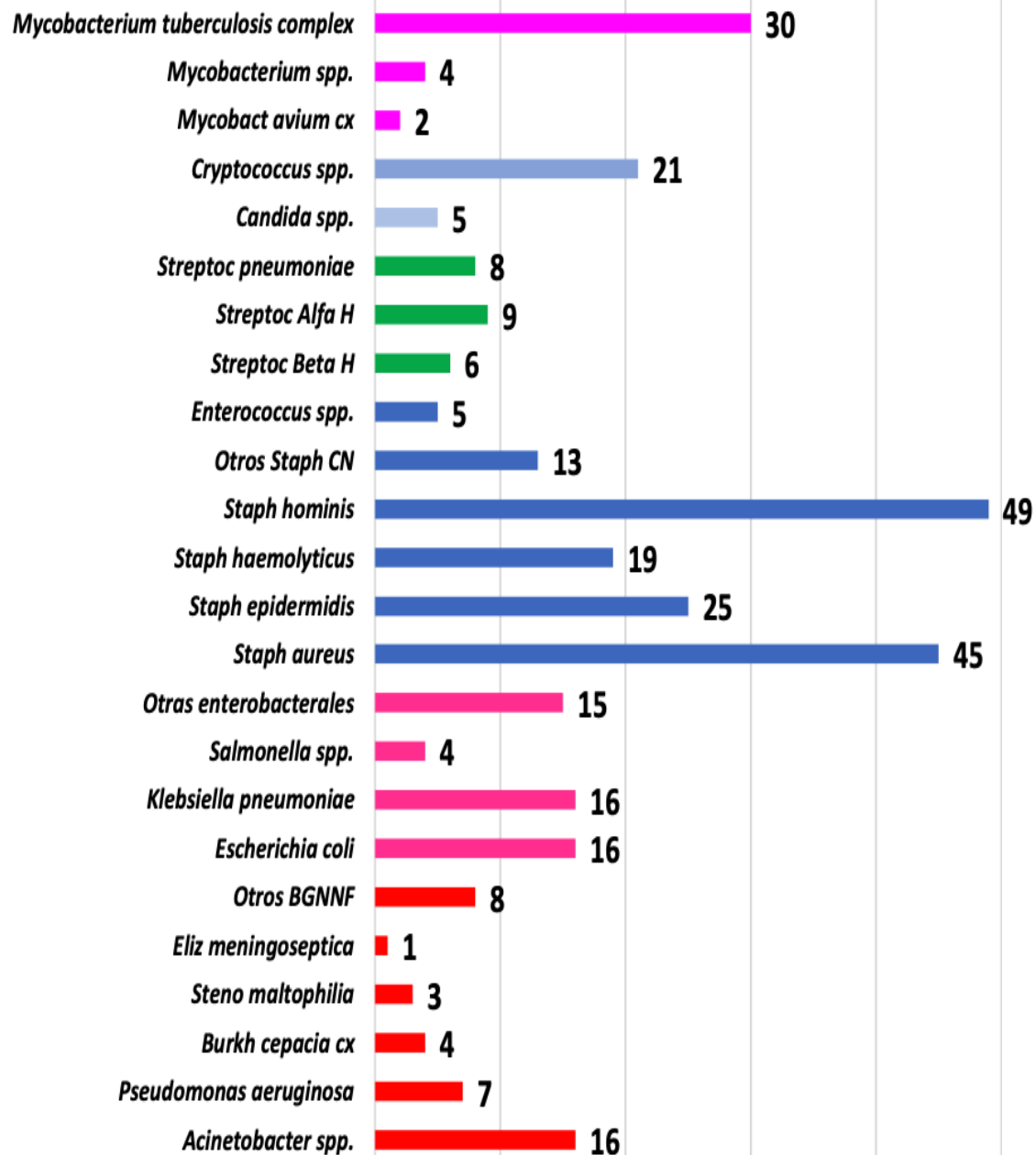


Instituto de Medicina Tropical
Laboratorio de Microbiología Clínica – Resumen 2.023

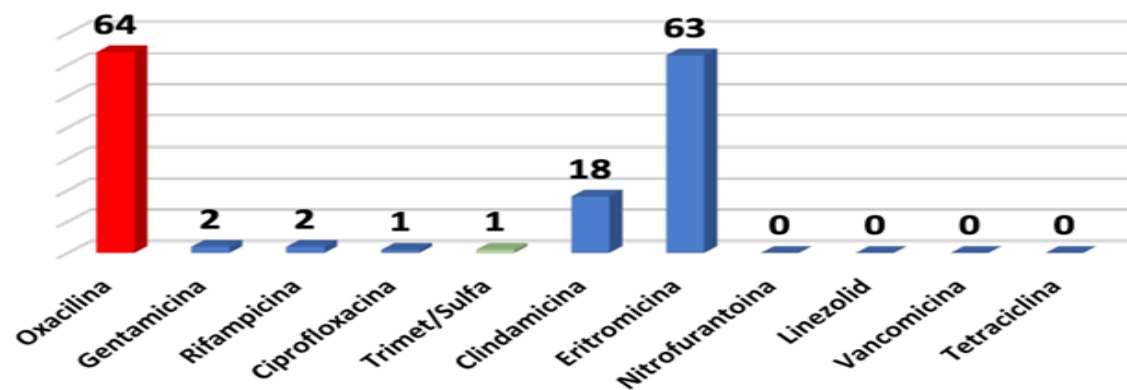
Número de aislamientos en general. N: 1.416



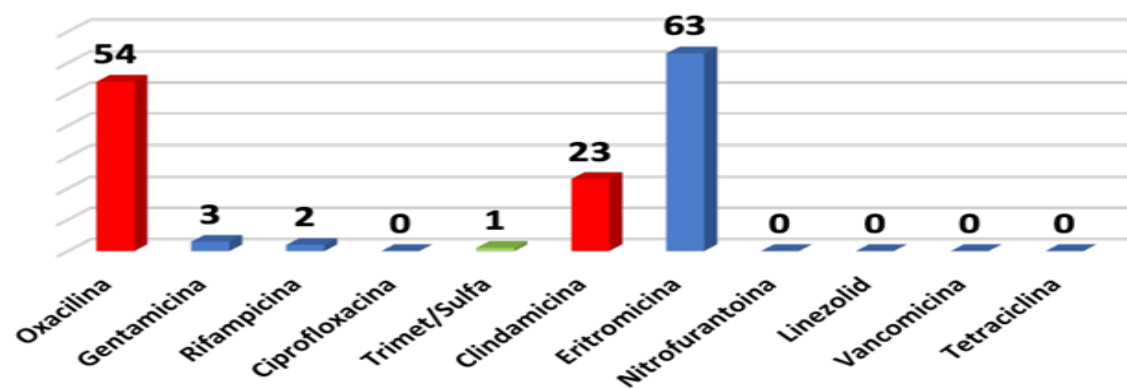
Aislamientos de *hemocultivos*. N: 331



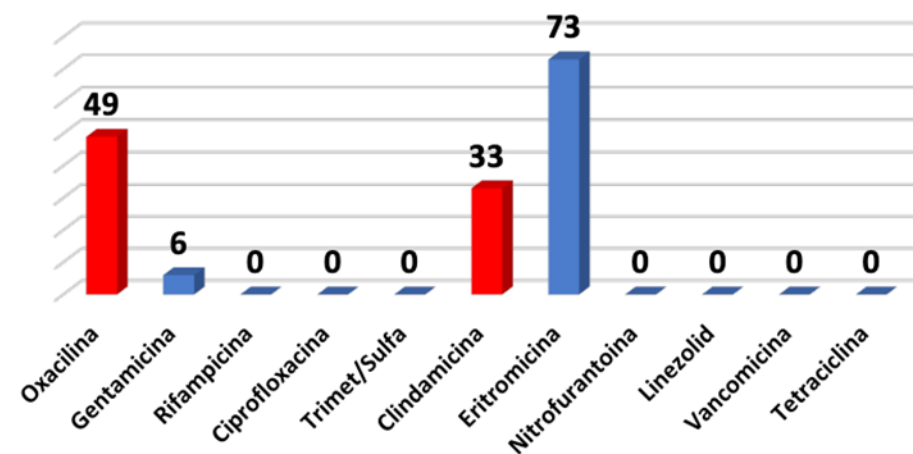
Staphylococcus aureus. Aislamientos en genral.
N: 342. % Resistencia



Staphylococcus aureus. Aislamientos de adultos en general. N: 191. % Resistencia



Staphylococcus aureus. Aislamientos de hemocultivos adultos. N: 33. % Resistencia



TRATAMIENTO - FARMACOS

- ▶ CLINDAMICINA
- ▶ TETRACICLINAS: Doxiciclina / Minociclina
- ▶ TMP/SMX
- ▶ RIFAMPICINA
- ▶ LINEZOLID
- ▶ VANCOMICINA
- ▶ DAPTOMICINA
- ▶ CEFTAROLINA

INFECCIONES NO COMPLICADAS

► INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

► INFECCIONES SUPERFICIALES (FORUNCULOS, CELULITIS LEVE)

- TRIMETROPIM SULFAMETOXAZOL TMP-SMX: Oral, útil en MRSA comunitario. (A-II)
- **Doxiciclina o minociclina:** Efectivas en infecciones leves.(A-II)
- **Clindamicina:** Considerar en infecciones sensibles; riesgo de resistencia.(A-II)

► **Importante:** Monitorear efectos adversos, especialmente con TMP-SMX (hiperkalemia, reacciones cutáneas.

► INFECCIONES SUPERFICIALES CON COLECCIÓN:

- Drenaje de la lesion, enviar cultivo.
- ATB similar al esquema anterior

OBS: EL USO DE RIFAMPICINA NO SE RECOMIENDA COMO AGENTE UNICO (DESARROLLO DE RESISTENCIA) (A-III)

INFECCIONES COMPLICADAS

- ▶ INFECCIONES DE PIEL, HERIDAS QUIRURGICAS, TRAUMATICAS , ABSCESES MAYORES, QUEMADURAS.
 - ▶ Además del desbridamiento
 - ▶ Antibioticos endovenosos: vancomicina (A-i) , linezolid 600mg iv dos veces al dia (A-i) , daptomicina 6mg/kg/dosis dos veces al dia (A-i) , clindamicina 600mg iv cada 8h (A-III)

INFECCIONES GRAVES

- ▶ BACTERIEMIA no complicadas(excluir endocarditis, sin prótesis implantadas)
 - ▶ Control de HMC AL 2DO O 4TO DIA, descartar focos metastásicos de infección
- **Vancomicina:** Primera línea; ajustar dosis para alcanzar niveles séricos de 15-20 mg/L (área bajo la curva AUC/MIC objetivo ≥ 400).Ventaja: Amplia experiencia en uso.(A-II)
- Limitación: Fallos clínicos reportados en infecciones con MIC ≥ 2 µg/mL.
- **Daptomicina:** Alternativa cuando la vancomicina falla o no se tolera.Dosis altas (8-10 mg/kg/día) recomendadas en infecciones invasivas.(A-I)
- Restricción: No utilizar en neumonía (inactivación por surfactante pulmonar).
- **Ceftarolina:** Antibiótico betalactámico aprobado para bacteriemias complicadas.Usar en combinación con daptomicina en casos refractarios
- Tiempo estimado 2 semanas de terapia antibiotica (y dependiendo de la extensión de la infección) y teniendo en cuenta la negativización del hmc

IDSA Guidelines for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections (MRSA) in Adults and Children (Archived)

Endocarditis infecciosa

- ▶ ENDOCARDITIS INFECCIOSA:
- ▶ Control de hmc al 2do o al 4to día

VALVULA NATIVA

- **Vancomicina o daptomicina (≥ 10 mg/kg/día):** En válvulas nativas o protésicas. (A-II) o Daptomicina 6mg/kg/dosis iv una vez al día (A-I)
- No se recomienda el uso de gentamicina sobre infección en válvula nativa (A-II)
- No se recomienda el uso de rifampicina sobre infección en válvula nativa (A-I)
- Debridamiento si fuera necesario de otros focos probables ((A-III)
- Todo paciente con bacteremia se recomienda TEE>TTE (A-II)
- Evaluación para recambio valvular vegetaciones >10mm, > un evento embólico, insuficiencia valvular, II CD, absceso perivalvular, nuevo bloqueo, fiebre o bacteremia persistente.

Endocarditis infecciosa

- ▶ **Rifampicina (en válvulas protésicas):** Asociar para erradicar biopelículas, usualmente combinada con vancomicina o daptomicina. Duración del tratamiento: Válvula nativa: 4-6 semanas.
- ▶ Válvula protésica: ≥ 6 semanas
- ▶ Evaluación quirúrgica para reemplazo valvular (A-III)

neumonía

► NEUMONIA:

- **Linezolid:** Preferido en neumonía grave; mejor penetración pulmonar. (A-II)

Precaución: Riesgo de mielosupresión con uso prolongado (>14 días).

- **Vancomicina:** Alternativa en neumonía nosocomial; ajustar niveles séricos.
- **Ceftarolina:** Considerar en fallos terapéuticos

INFECCIONES OSTEOARTICULARES

► OSTEOMIELITIS:

► DEBRIDAMIENTO , siempre que sea posible (A-II)

- **Vancomicina o daptomicina:** Agentes de primera línea. (B-II)
- TMP-SMX 4mg/kg/dosis(tmp) dos veces al día asociada a la rifampicina 600mg una vez al día (B-II)
- Linezolid 600mg dos veces al día ((B-II)
- Clindamicina 600mg cada 8h (B-III)
- Duracion de la terapia: 8 semanas (A-II)
- RMN con gadolinio para determinar infecciones oseas tempranas(A-II)
- Lab: VSG Y PCR (b-iii)

Obs en caso de bacteremia concomitante los expertos recomiendan después de eliminar la bacteremia adherir al tto rifampicina (B-III)

- **Combinación con rifampicina:** Indicada en infecciones asociadas a implantes

meningitis

- ▶ Vancomicina se recomienda por dos semanas (B-II)
- ▶ Algunos expertos recomiendan agregar Rifampicina 600mg/dia (B-III)
- ▶ Linezolid 600mg iv dos veces al dia (B-II)
- ▶ TMP.SMX 5mg/kg/dosis IV cada 8-12h (C-III)

Obs: En casos de derivación del SNC se recomienda eliminar la derivación, y no recolocar hasta que los cultivos sean negativos(repetidamente) (A-II)

DÍA MUNDIAL DE LA SEPSIS

13 DE SEPTIEMBRE

