



Nº 387 -2024-DG-INSN

## RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 18 de octubre de 2024

**Visto**, el expediente con Registro DG-017056-2024, que contiene el Memorando Nº 809-2024-DG/INSN, con el cual se hace llegar el documento técnico "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN Y CARBAPENEMS", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño;

### CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12º del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, mediante Memorando Nº577-DEIDAEMNA-INSN-2024 de fecha 02 de octubre del 2024, la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y Adolescente, remite su opinión favorable para el documento "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN Y CARBAPENEMS", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Que, con Memorando Nº 809-2024-DG/INSN, de fecha 09 de octubre de 2024, la Dirección General autoriza la aprobación de la "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN Y CARBAPENEMS", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Con la opinión favorable de la Dirección General, Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente, la Oficina de Gestión de la Calidad y la visación de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA;





**SE RESUELVE:**

**Artículo Primero.** - Aprobar la "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN Y CARBAPENEMS", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño, que consta de 49 páginas.

**Artículo Segundo.** - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN Y CARBAPENEMS", en la página web Institucional.



**Regístrese, Comuníquese y Publíquese.**

  
MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
M.C. CARLOS URBANO DURAND  
DIRECTOR GENERAL  
C.M.P. 18710 - R.N.E. 18884



**CLUD/REK**  
**DISTRIBUCIÓN:**  
 DG  
 DEIDAEMNA  
 OFI  
 OGC  
 INTERESADOS



**Directiva Sanitaria:  
Uso de antimicrobianos de  
Reserva para el Tratamiento de  
Infecciones por Enterobacterias  
Resistentes a Cefalosporinas de  
Tercera Generación y  
Carbapenems**

**Unidad Funcional del Programa de Optimización  
de Uso de Antimicrobianos (PROA)**

**Julio 2024**



**Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina  
del Niño y Adolescente:**

Dra. Nancy Olivares Marcos

**Autores:**

Dr. Jorge Candela Herrera

Medico Pediatra , Subespecialista en Infectología Pediátrica

Coordinador de la Unidad Funcional PROA

**Revisores:**

Oficina de Gestión de la Calidad – INSN

Servicio de Infectología - INSN

Servicio de Farmacia - INSN

Servicio de Microbiología - INSN



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>I. FINALIDAD.....</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>3</b>
<b>III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>IV. BASE LEGAL.....</b>	<b>3</b>
<b>V. CONSIDERACIONES GENERALES.....</b>	<b>4</b>
5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS.....	4
5.2 ETIOLOGÍA.....	5
5.3 PATOGÉNESIS.....	6
5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:.....	8
5.5 FACTORES DE RIESGO:.....	11
<b>VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS:.....</b>	<b>11</b>
6.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	11
6.2 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO.....	12
<b>VII. RESPONSABILIDADES .....</b>	<b>40</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>41</b>
ANEXO 8.1: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS.....	41
ANEXO 8.2: INSUMOS, EQUIPOS BIOMÉDICOS Y/O MEDICAMENTOS UTILIZADOS:.....	42
ANEXO 8.3: JUSTIFICACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA....	45
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>47</b>



## I. FINALIDAD

Contribuir al uso óptimo de antimicrobianos de vigilancia y reserva en el tratamiento de infecciones por Enterobacteriales resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenems

## II. OBJETIVOS

Estandarizar el uso de antimicrobianos de vigilancia y reserva en el tratamiento de infecciones por Enterobacteriales resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenems

## III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Esta directiva es de aplicación obligatoria en todos los Servicios correspondientes a Áreas críticas - Emergencia, Hospitalización y Consulta Externa del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN).

## IV. BASE LEGAL

- **Ley N° 26482:** Ley General de Salud.
- **Decreto Legislativo 1161**, que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud.
- **Ley 29459:** Ley de Los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N°013-2006-SA, que aprueba el Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N°016-2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N°008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N°010-2019-SA, que aprueba el Plan Multisectorial para enfrentar la Resistencia a los Antimicrobianos 2019-2021 y crear la Comisión Multisectorial de naturaleza permanente, dependiente del Ministerio de Salud (MINSA),
- Resolución Ministerial N°753-2024-MINSA, que aprueba la NTS N°020-MINSA/DIGSP-V.01. "Norma Técnica de Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias".
- Resolución Ministerial 523-2020-MINSA, que aprueba la NTS 163-MINSA/2020/CDC, "Norma Técnica de Salud para la Vigilancia de las Infecciones Asociadas a los Servicios de Salud.



- Resolución Ministerial 1240-2004-MINSA, que aprueba la Política Nacional de Medicamentos.
- Documento de Gestión: Política Nacional Multisectorial de Salud al 2030.
- Resolución Ministerial N°829-2010-MINSA. que aprueba la NTS N°086-MINSA/DIGEMID-V.01. "Norma Técnica de Salud para la Organización y Funcionamiento de los Comités Farmacoterapéuticos a nivel Nacional."
- Resolución Ministerial N°1361-2018/MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial 540-2011/MINSA, modificada por la Resolución Ministerial 721-2016/MINSA, que aprueban la NTS N°091-MINSA/DIGEMID-V.0 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos No Considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial 170-2022/MINSA, que aprueba la NTS N°184-MINSA/DIGEMID - 2022 "Norma Técnica en Salud para la Implementación del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos a Nivel Hospitalario".
- Resolución Directoral N°235-2022-INSN-DG, que establece la creación del Unidad Funcional "Equipo de Trabajo de Optimización del Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño". sus funciones y equipo conductor.

## V. CONSIDERACIONES GENERALES

### 5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS (1,2)

- **Enterobacteriales:** son una familia de bacterias Gram negativas, no formadoras de esporas, anaerobias facultativas que fermentan glucosa, reducen nitratos a nitritos, y producen catalasa.
- **Enterobacteriales resistentes a cefalosporinas de tercera generación :** Definición del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI): No susceptible Ceftriaxona, Cefotaxima o Ceftazidima CIM  $\geq 2$  ug/ml
- **Enterobacteriales resistentes a carbapenems(ERC):** Definición CLSI: No susceptible)
  - Ertapenem CIM  $\geq 1$  ug/ml
  - Imipenem CIM  $\geq 2$  ug/ml
  - Meropenem CIM  $\geq 2$  ug/ml
- **Colonización:** Identificación en cultivos de sitios no estériles (aspirado traqueal, secreción de heridas, etc.). Las Enterobacteriales pueden causar colonización, especialmente entre pacientes con hospitalizaciones prolongadas. La colonización es un factor de riesgo para la infección.



- **Infección:** Identificación en cultivos de sitios estériles (sangre, orina, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo). Debe interpretarse una infección verdadera, pacientes con manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio o imágenes compatibles con infección.
- **Antimicrobiano de Vigilancia:** Antibióticos de 1ra o 2da elección para limitados y específicos síndromes infecciosos o por bacterias resistentes a antibióticos de categoría Acceso según clasificación AWaRe OMS. Tienen potencial riesgo de generar, seleccionar o inducir resistencia.
- **Antimicrobiano de Reserva:** Antimicrobiano de eficacia comprobada con potencial para seleccionar resistencia antimicrobiana (según clasificación AwaRe OMS), de importancia en salud pública o alto costo, con restricción de uso establecido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. Última alternativa de tratamiento en pacientes con infecciones severas.
- **Optimización del uso de antimicrobianos (OAM):** Conjunto de estrategias o acciones organizacionales que promueven el uso responsable de los antimicrobianos, que incluye, pero no se limitan a los siguientes objetivos:
  - La correcta elección del fármaco
  - Adecuado ajuste de la dosis según peso, la función hepática o renal, interacciones, localización del proceso infecciosos, agente etiológico y comorbilidades
  - Inicio oportuno de la terapia
  - Adecuada Duración de la misma

## 5.2 ETIOLOGÍA

: Tabla 1: *Enterobacteriales* de importancia clínica (1)

Género	Especie
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>
	<i>oxytoca</i>
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>
	<i>vulgaris</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>aerogenes</i>



<i>Chronobacter</i>	<i>sakasakii</i>
<i>Pantoea</i>	<i>agglomerans</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>
<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>
<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>
<i>Providencia</i>	<i>stuartii</i>
	<i>rettgeri</i>
<i>Hafnia</i>	<i>alvei</i>
<i>Salmonella</i>	<i>entérica</i>
<i>Shigella</i>	<i>dysenteriae</i>
	<i>flexneri</i>
	<i>sonnei</i>
	<i>boydii</i>
<i>Plesiomonas</i>	<i>shigelloides</i>

### 5.3 PATOGENESIS

Las especies de *Enterobacteriales* de relevancia clínica para el ser humano incluyen una amplia variedad de organismos que pueden considerarse desde organismos comensales a patógenos altamente virulentos. Este espectro de patogenicidad refleja la expresión variable de factores de virulencia en una cepa determinada. Aunque aún persiste el debate de qué constituye un verdadero factor de virulencia, se consideran los siguientes (1):

- Adhesinas; pili, proteínas de membrana externa y carbohidratos de superficie
- Toxinas y sistemas de secreción
- Lipopolisacáridos y cápsulas
- Sistemas de adquisición de hierro

#### 5.3.1 Mecanismo de resistencia: (2,3,4)

1. **Betalactamasa de espectro extendido (BLEE):** Son enzimas que inactivan a las penicilinas, cefalosporinas y al Aztreonam. Las enterobacterias productoras de BLEE generalmente permanecen susceptibles a carbapenems (Ertapenem, Meropenem e Imipenem-Cilastatina). Las BLEE no inactivan antimicrobianos no betalactámicos como Ciprofloxacino, Cotrimoxazol, Amikacina y Gentamicina. Sin embargo, las enterobacterias portadoras de BLEE a



menudo portan genes o mutaciones de resistencia a una amplia variedad de antibióticos.

Cualquier organismo Gram negativo tiene el potencial de portar genes de BLEE; sin embargo, son más prevalentes en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*. Las enzimas CTX-M son las más prevalentes. La no susceptibilidad Ceftriaxona (MIC  $\geq 2$  ug/mL) es a menudo usado como un marcador de producción de BLEE, pero organismos no susceptibles a ceftriaxona pueden serlo por otros mecanismos diferentes.

2. **Betalactamasa de tipo AmpC:** Son enzimas que son producidas a niveles basales por un número de Enterobacteriales y organismos no fermentadores de glucosa. Su función primaria es asistir con el reciclado de la pared celular. Las betalactamasas AmpC son capaces de hidrolizar un número de agentes betalactámicos, algunos en situaciones de producción basal de AmpC y otros en situaciones de aumento en la producción de AmpC.

El incremento en la producción de AmpC por Enterobacteriales generalmente ocurre por uno de 3 mecanismos: (1) Expresión de un gen cromosómico inducible, (2) De-represión de un gen cromosómico estable o (3) Genes adquiridos plasmidicamente, que son integrados a los cromosomas y generan resistencia.

El incremento en la producción de enzima AmpC resultante de la expresión de AmpC inducible puede ocurrir en presencia de antibióticos específicos y resultar en suficiente enzima en el espacio periplásmico para incrementar la concentración inhibitoria mínima (CIM) a ciertos antibióticos más notablemente Ceftriaxona, Cefotaxima y Ceftazidima.

En este escenario, un aislamiento *Enterobacterial* que inicialmente testeó como susceptible a ceftriaxona puede exhibir no susceptibilidad a este agente después que el tratamiento con ceftriaxona es iniciado. Estos organismos son considerados de tener un riesgo moderado a alto de producción clínicamente significativa de AmpC. La resistencia debida a inducción de AmpC puede ser observada aun después de pocas dosis de ceftriaxona, cefotaxima o ceftazidima.

Para los otros 2 mecanismos De-represión cromosómica estable o expresión constitutiva de genes ampC), la producción de AmpC está siempre incrementada. Los aislamientos con cualquiera de estos 2 mecanismos se espera que se expresen como no susceptibles en los test de susceptibilidad antimicrobiana a ceftriaxona, cefotaxima y/o ceftazidima. Como tal, infecciones por estos organismos poseen un menor dilema para el tratamiento que las infecciones causadas por aislamientos con expresión inducible del gen ampC.

Con respecto a los 2 primeros mecanismos, algunos aislamientos Enterobacteriales (ciertas *E. coli* y *Shigella* spp.) contienen mutaciones en promotores o atenuadores de genes ampC u otros genes relacionados (ejemplo ampD, ampR, ampG). Para el segundo mecanismo, genes de expresión constitutiva de ampC (ejemplo blaCMY, BlaFOX, blaDHA, blaACT, blaMIR) son con más frecuencia observados en *E. coli*, *K. pneumoniae*, y *Salmonella* spp. Estos genes ampC pueden ser



encontrados tanto en plásmidos como integrados en el cromosoma bacteriano.

Las Enterobacteriales que con más frecuencia deberían ser consideradas de moderado a alto riesgo de producción clínicamente significativa de AmpC debido al gen AmpC inducible son: *Enterobacter cloacae complex*, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii*. Causando desrepresión y resistencia a otras familias de antibióticos.

3. **Enterobacterias resistentes a carbapenems (ERC):** Comprende un grupo heterogéneo de patógenos que abarcan múltiples mecanismos de resistencia, divididos en aquellos que no producen carbapenemasa y aquellos que son productores de carbapenemasa. Las *Enterobacteriales* resistentes a carbapenems que no producen carbapenemasas pueden ser el resultado de la amplificación de genes de betalactamasas no carbapenemasas (ejemplo: genes de betalactamasa de espectro extendido) con la concurrencia de disrupción de porinas de la membrana externa.

Las carbapenemasas son enzima que hidrolizan los agentes carbapenémicos siendo las más frecuentes: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa (KPC) que no está solo limitada a aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*. Otras carbapenemasas identificadas en Enterobacteriales son New Delhi metalo carbapenemasa (NDM), Verona integron codificada Metalocarbapenemasa (VIM), metalobetalactamasa que hidroliza imipenem (IMP), y oxacilinasas (ejemplo OXA 48 like).

Es importante determinar si el Enterobacterial resistente a carbapenems es productor de carbapenemasa y el tipo de carbapenemasa para guiar las decisiones de tratamiento.

#### 5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

El tracto gastrointestinal inferior es el reservorio predominante para las Enterobacteriales, aunque estas bacterias también están ampliamente distribuidas en el medio ambiente. Además, especies de Enterobacteriales colonizan el tracto genitourinario y la orofaringe, especialmente en pacientes hospitalizados frecuentemente o inmunosuprimidos.

Consecuentemente los Enterobacteriales son los patógenos Gram negativos más comunes aislados en los laboratorios de microbiología, capaces de causar tanto infecciones en la comunidad como asociadas a servicios de salud y que, potencialmente puedan comprometer cualquier órgano o sistema.

La resistencia a los antimicrobianos entre los miembros de la familia de *Enterobacteriales* es una de las mayores amenazas a la salud a nivel global. Las *Enterobacteriales* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), betalactamasa de tipo AmpC (AmpC) y las Enterobacteriales resistentes a carbapenems son aisladas en una amplia variedad de situaciones clínicas tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.



Los genes de resistencia codificados en plásmidos, transposones o integrones han permitido una rápida y promiscua diseminación de la resistencia a los antibióticos aun entre géneros de diferentes especies de Enterobacteriales. Las Enterobacteriales resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenems han sido identificadas como causante de brotes en la comunidad como en el hospital (1,2,3)

Hacia 2023, reportes de susceptibilidad de Enterobacteriales mostraron susceptibilidad a cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol menores del 70%

**Tabla 2: Perfil de susceptibilidad de Enterobacteriales aislados con más frecuencia en muestras de urocultivo de pacientes hospitalizados. INSN 2023**

Microorganismo	N°	NIT %S	FEP %S	CAZ %S	IPM %S	MEM %S	AMK %S	GEN %S	CIP %S	SXT %S	FLU %S	TZP %S	ATM %S	AMP %S	VAN %S	LNZ %S	GEH %S
<i>Escherichia coli</i>	129	94.4	56.3	58.4		98.8	91.3	72.6	38.3	14.2							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36	54.3	38.9	30.6		100	80.6	54.5	54.3	17.1							
<i>Proteus mirabilis</i>	10	0	80	90			90	57.1	42.9	30							

NIT: Nitrofurantoina, FEP: Cefepime, CAZ: Ceftazidima, IPM: Imipenem, MEM: Meropenem, AMK: Amikacina, GEN: Gentamicina, CIP: Ciprofloxacino, SXT: Trimetoprim/Sulfametoxazole, Fluconazol, TZP: Piperacilina/Tazobactam, ATM: Aztreonam, AMP: Ampicilina, VAN: Vancomicina, LZN: Linezolid, GEH: Gentamicina de alta carga.

Fuente: Mapa Microbiológico, Servicio de Microbiología INSN Breña 2023

**Tabla 3: Perfil de susceptibilidad de Enterobacteriales aislados con más frecuencia en muestras de urocultivo de pacientes ambulatorios. INSN 2023**

Microorganismo	N°	FEP %S	CAZ %S	ATM %S	IPM %S	MEM %S	AMK %S	GEN %S	CIP %S	NIT %S	SXT %S	TZP %S	VAN %S	LNZ %S	GEH %S	FLU %S
<i>Escherichia coli</i>	411	65.7	65					91.2	78.2	50.1	90.9	30.3				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	72	56.3	55.6					91.5	80	56.9	43.7	45.7				
<i>Proteus mirabilis</i>	33	56.3	62.5					90.9	71	45.5	33.3					

NIT: Nitrofurantoina, FEP: Cefepime, CAZ: Ceftazidima, IPM: Imipenem, MEM: Meropenem, AMK: Amikacina, GEN: Gentamicina, CIP: Ciprofloxacino, SXT: Trimetoprim/Sulfametoxazole, Fluconazol, TZP: Piperacilina/Tazobactam, ATM: Aztreonam, AMP: Ampicilina, VAN: Vancomicina, LZN: Linezolid, GEH: Gentamicina de alta carga

Fuente: Mapa Microbiológico, Servicio de Microbiología INSN Breña 2023



Los aislamientos de Enterobacteriales productores de betalactamasa de espectro extendido se registraron en infecciones adquiridas en la comunidad y en pacientes hospitalizados siendo las bacterias predominantes *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Salmonella* (*S. enteritidis* y *S. Grupo C*)

**Tabla 4: Frecuencia de aislamientos de Enterobacteriales productoras de betalactamasa de espectro extendido**

Microorganismo	N° aislamiento	(%)	comunidad	hospitalizado
<i>Escherichia coli</i>	226	61	75	155
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	75	20	41	34
<i>Proteus mirabilis</i>	17	5	6	13
<i>Salmonella Enteritidis</i>	15	4	11	4
<i>Salmonella Group C1 (O:7)</i>	13	4	10	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	2	4	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1	1	2
<i>Serratia marcescens</i>	3	1	2	1
<i>Shigella flexneri</i>	3	1	1	2
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1	2	
<i>Shigella sonnei</i>	2	1	2	
<i>Aeromonas sp.</i>	1	0	1	
<i>Enterobacter sp.</i>	1	0	1	
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1	
<b>Total</b>	<b>370</b>	<b>100</b>	<b>158</b>	<b>218</b>

Fuente: Mapa Microbiológico, Servicio de Microbiología INSN Breña 2023

**Tabla 5: Frecuencia de aislamiento de bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas, INSN 2023**

Entre las bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas, los Enterobacteriales *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Enterobacter cloacae*, representan el segundo lugar en frecuencia después de los bacilos Gram negativos no fermentadores *P. aeruginosa* y *A. baumannii*

Microorganismo	N° aislamiento	(%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	45
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	28
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	13
<i>Escherichia coli</i>	2	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	3
<i>Pseudomonas putida</i>	1	3
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Fuente: Mapa Microbiológico, Servicio de Microbiología INSN Breña 2023



### 5.5 FACTORES DE RIESGO: (2,3)

- Colonización previa por especie de Enterobacterial productor de BLEE, AmpC o carbapenemasa
- Uso previo de antibióticos de amplio espectro cefalosporinas y/o carbapenems
- Exposición a ambiente hospitalario
- Ventilación mecánica
- Catéteres intravasculares o urinarios
- Hemodiálisis
- Malignidad
- Trasplante de órganos
- Enfermedad severa o pobre estado funcional
- Uso de corticoides

## VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS:

### 6.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS: (4)

- **Cistitis no complicada:** Infección del tracto urinario (ITU) inferior (compromete habitualmente la vejiga). Cursa con síntomas miccionales, habitualmente sin fiebre. Se da en pacientes sin anomalías funcionales o anatómicas del aparato urinario, instrumentación reciente de las vía urinaria o infección urinaria en las semanas previas.
- **Pielonefritis aguda:** ITU alta. Considerada una forma grave de infección urinaria que cursa con fiebre, vómitos, dolor abdominal o de flanco, irritabilidad e hiporexia. Asociada a compromiso de parénquima renal.
- **Infección urinaria complicada (ITUc):** Infección urinaria que ocurre en asociación con anomalías anatómicas o funcionales del tracto genitourinario o cualquier ITU en niños y adolescentes del género masculino. En general las recomendaciones en relación a la elección del antibiótico y la duración del mismo son las mismas que en pielonefritis aguda. Para ITUc donde la fuente ha sido controlada (retiro de catéter urinario) y no hay estasis urinaria o dispositivo médico en vía urinaria, es razonable que la elección del antibiótico y la duración del mismo sean similares a los de la cistitis no complicada
- **Infecciones fuera del tracto urinario:** Se incluyen bacteriemia, neumonía, infecciones del sistema nerviosos central, infecciones osteoarticulares, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales, etc



## 6.2 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO (4,5,6,7):

### 6.2.1. Diferenciar colonización de infección en pacientes con aislamiento de Enterobacteriales productores de BLEE, AmpC o resistente a carbapenem (ERC).

El aislamiento de Enterobacteriales productores de BLEE, AmpC o ERC 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. Su aislamiento en muestras de sitios no estériles como secreciones respiratorias, orina de pacientes con catéter urinario, 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 podrían ayudar a decidir iniciar tratamiento antibiótico dirigido.

### 6.2.2. Respecto al tratamiento Antibiótico Empírico

El tratamiento empírico debería ser considerado en pacientes con infección severa aún no confirmada (sepsis, shock séptico) cuando el riesgo de *Enterobacteriales* productores de BLEE, AmpC o ERC es alto, o en pacientes con evidencia de colonización previa.

Este principio también aplica para pacientes inmunocomprometidos severos (neutropénicos y receptores de trasplante) con infecciones menos severas. Una tasa de resistencia a cefalosporinas de tercera generación o carbapenems del 10% al 20% en el servicio o institución debe ser considerada como una tasa de referencia razonable para iniciar tratamiento antibiótico para infecciones por bacterias Gram negativas resistentes en estas circunstancias.

### 6.2.3. 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 bacterias Gram negativas resistentes. Debería evitarse la terapia de salvataje de los catéteres venosos centrales de larga permanencia con soluciones de antibióticos (terapia lock)

### 6.2.4. Recomendaciones

Los tratamientos recomendados en este documento asumen que el organismo ha sido identificado y la actividad in vitro del antibiótico demostrada. Si dos antibióticos son igualmente efectivos, consideraciones importantes para seleccionar el agente incluyen seguridad, costo, conveniencia y la disponibilidad en el formulario institucional. La unidad PROA recomienda que los especialistas en enfermedades infecciosas estén involucrados en el manejo de los pacientes con infecciones causadas por organismos Gram negativos resistentes.



#### 6.2.4.1 Infecciones por Enterobacteriales productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE):

##### Cistitis no complicada:

- Antibióticos preferidos: Nitrofurantoína y Trimetropim-Sulfametoxazol (TMP-SMX)
- Antibióticos alternativos: Ciprofloxacino y Carbapenems
- Aminoglucósidos en dosis única y Fosfomicina oral en dosis única son alternativas para cistitis no complicada por *Escherichia coli* productora de BLEE

##### Pielonefritis aguda e Infección urinaria complicada (ITUc):

- Antibióticos preferidos: TMP-SMX y Ciprofloxacino. Ertapenem, Meropenem e Imipenem-cilastatina son agentes preferidos en formas severas o cuando hay resistencia o toxicidad a TMP-SMX o fluorquinolonas
- Antibióticos alternativos: Aminoglucósidos

Si la terapia inicial incluyó un carbapenem y el antibiograma muestra sensibilidad a TMP-SMX o Ciprofloxacino, se prefiere la transición a vía oral con estos agentes para completar el régimen de tratamiento con el objetivo de limitar el uso y exposición a carbapenems para preservar su actividad para futuras infecciones por microorganismos Gram negativos resistentes.

En pacientes con un bajo riesgo de nefrotoxicidad, los aminoglucósidos son una alternativa para un curso de tratamiento completo.

**Piperacilina-tazobactam:** Si se inició piperacilina-tazobactam como terapia empírica para cistitis no complicada causada por un organismo que posteriormente fue identificado como una enterobacteria BLEE + y la respuesta clínica es favorable, no es necesario cambiar o extender la terapia. No se recomienda piperacilina-tazobactam para el tratamiento de pielonefritis aguda o ITUc debido a estudios que reportan un bajo riesgo de falla clínica. No se recomienda piperacilina-tazobactam en infecciones fuera del trato urinario por enterobacterias productoras de BLEE

##### Infecciones fuera del tracto urinario:

Antibióticos preferidos: Meropenem, Imipenem-cilastatina o Ertapenem son agentes preferidos para infecciones fuera del tracto urinario. En pacientes en estado crítico (sepsis, shock séptico) y/o con hipoalbuminemia, Meropenem o Imipenem-Cilastatina son los carbapenems preferidos.

Después de alcanzar una respuesta clínica apropiada, la transición a TMP-SMX o ciprofloxacino por vía oral debería ser considerada si la susceptibilidad ha sido demostrada, el paciente este hemodinámicamente estable, se ha realizado el control de la fuente de infección y no hay problemas de insuficiente absorción intestinal



#### 6.2.4.2 Infecciones por Enterobacteriales productoras de betalactamasa de tipo AmpC (AmpC):

##### Cistitis no complicada:

- Antibióticos preferidos: Nitrofurantoína y TMP-SMX
- Antibióticos alternativos: Ciprofloxacino, Cefepime y carbapenems
- Aminoglucósidos en dosis única oral en dosis única son alternativas para cistitis no complicada.

##### Pielonefritis aguda e infección urinaria complicada (ITUc):

- Antibióticos preferidos: TMP-SMX y ciprofloxacino. Cefepime, ertapenem, meropenem e Imipenem-cilastatina son agentes preferidos en formas severas o cuando hay resistencia o toxicidad a TPM-SMX o fluorquinolonas.
- Antibióticos alternativos: Aminoglucósidos

Si la terapia inicial incluyó un carbapenem y el antibiograma muestra sensibilidad a TMP-SMX o Ciprofloxacino, se prefiere la transición a vía oral con estos agentes para completar el régimen de tratamiento con el objetivo de limitar el uso y exposición a carbapenems para preservar su actividad para futuras infecciones por microorganismos Gram negativos resistentes.

En pacientes con un bajo riesgo de nefrotoxicidad los aminoglucósidos son una alternativa para un curso de tratamiento completo.

En infecciones por *Enterobacteriales* consideradas de bajo riesgo de producción clínicamente significativa de Ampc debido al gen AmpC inducible (*Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp.), si las pruebas de susceptibilidad muestran sensibilidad a Ceftriaxona en el antibiograma; Este último podría considerarse una opción de tratamiento, pero idealmente debería preferirse Cefepime por ser un menor inductor de AmpC

En infecciones por *Enterobacteriales* consideradas de moderado a alto riesgo de producción clínicamente significativa de Ampc debido al gen AmpC inducible (*Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii*): No se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación (Ceftriaxona, Cefotaxima o Ceftazidima) aun cuando las pruebas de susceptibilidad muestren sensibilidad en el antibiograma.

##### Infecciones fuera del tracto urinario:

- Antibióticos preferidos: Meropenem, Imipenem-cilastatina o Ertapenem son agentes preferidos para infecciones fuera del tracto urinario. En pacientes en estado crítico (sepsis, shock séptico) y/o con hipoalbuminemia, meropenem o imipenem-cilastatina son los carbapenemes preferidos.

Cefepime: Se sugiere para el tratamiento de infecciones por Enterobacteriales consideradas de moderado a alto riesgo de producción clínicamente significativa de Ampc debido al gen ampC inducible (*Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii*). Debería preferirse un carbapenem cuando el CIM para cefepime es  $\geq 4$  ug/ml, en infecciones del alto inóculo (meningitis bacteriana,



endocarditis bacteriana, sepsis), difícil control de la fuente de infección o cuando hay producción de BLEE

Después de alcanzar una respuesta clínica apropiada, la transición a TMP-SMX o Ciprofloxacino por vía oral debería ser considerada si la susceptibilidad ha sido demostrada, el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, se haya realizado el control de la fuente de infección y no hay problemas de insuficiente absorción intestinal.

#### 6.2.4.3 Infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenemes (ERC):

Infecciones por Enterobacteriales no productoras de carbapenemasas y susceptibles a meropenem e imipenem cilastatina (CIM  $\leq$  1 ug/ml) pero no susceptibles a ertapenem: (CIM  $\geq$  1 ug/ml):

Meropenem (o Imipenem Cilastatina) en dosis altas administrado en infusión extendida de 3 horas

Cistitis no complicada:

- Preferidos: Nitrofurantoina, TMP-SMX, Ciprofloxacino o Levofloxacino
- Alternativos: Dosis única de Aminoglucósido, Fosfomicina oral, Colistina, Ceftazidima Avibactam y Cefiderocol

Pielonefritis aguda e infección urinaria complicada:

- Preferidos: TMP-SMX, Ciprofloxacino o Levofloxacino
- Alternativos: Aminoglucósidos, Ceftazidima Avibactam y Cefiderocol

Infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC cuando los test de detección de carbapenemasas no están disponibles o son negativos:

- Preferidos: Ceftazidima avibactam con Aztreonam, y Cefiderocol
- Alternativo: Colistina, es una opción alternativa ante la no disponibilidad de antibióticos considerados opciones preferidas en infecciones localizadas fuera del tracto urinario causadas por Enterobacteriales resistentes a carbapenemes. 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 Enterobacteriales resistentes a meropenem con CIM  $\leq$  8 ug/mL, la terapia combinada de Meropenem a altas dosis (120 mg/kg/día) en infusión prolongada (dividida en cada 8 horas en infusión de 3 horas) combinado con un segundo agente activo como colistina es una opción alternativa.

Infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC causadas por Enterobacteriales productoras de carbapenemasa tipo KPC:

- Preferida: Ceftazidima Avibactam
- Alternativa: Cefiderocol
- Colistina, es una opción alternativa ante la no disponibilidad de antibióticos considerados opciones preferidas en infecciones localizadas fuera del tracto urinario causadas por Enterobacteriales resistentes a



carbapenems. 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 Enterobacteriales resistentes a Meropenem con CIM  $\leq$  8 ug/mL, la terapia combinada de Meropenem a altas dosis (120 mg/kg/día) en infusión prolongada (dividida en cada 8 horas en infusión de 3 horas) combinado con un segundo agente activo como colistina es una opción alternativa

Infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC causadas por Enterobacteriales productoras de carbapenemasa tipo NDM u otras metalobetalactamasas:

- Preferidos: Ceftazidima avibactam con Aztreonam, y Cefiderocol
- Alternativo: Colistina, es una opción alternativa ante la no disponibilidad de antibióticos considerados opciones preferidas en infecciones localizadas fuera del tracto urinario causadas por Enterobacteriales resistentes a carbapenems. 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 Enterobacteriales resistentes a Meropenem con CIM  $\leq$  8 ug/mL, la terapia combinada de Meropenem a altas dosis (120 mg/kg/día) en infusión prolongada (dividida en cada 8 horas en infusión de 3 horas) combinado con un segundo agente activo como colistina es una opción alternativa

Infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC causadas por Enterobacteriales productoras de carbapenemasa tipo OXA 48 like:

- Preferidos: Ceftazidima Avibactam
- Alternativo: Cefiderocol.

Colistina, es una opción alternativa ante la no disponibilidad de antibióticos considerados opciones preferidas en infecciones localizadas fuera del tracto urinario causadas por Enterobacterias resistentes a carbapenems. 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 Enterobacteriales resistentes a Meropenem con CIM  $\leq$  8 ug/mL, la terapia combinada de Meropenem a altas dosis (120 mg/kg/día) en infusión prolongada (dividida en cada 8 horas en infusión de 3 horas) combinado con un segundo agente activo como colistina es una opción alternativa

**Tigeciclina:** Es un derivado de la tetraciclina, se considera una opción alternativa para el tratamiento de Enterobacteriales resistentes a carbapenems (independiente de la presencia o tipo de carbapenemasa), cuando los nuevos agentes betalactámicos (Ceftazidima Avibactam, Cefiderocol) no son activos o



no están disponibles o no son tolerados. No se recomiendan para el tratamiento de infección del tracto urinario o infección del torrente sanguíneo. Se consideran como opción alternativa en infecciones intra-abdominales, infección de piel y tejidos blandos, osteomielitis e infecciones respiratorias

### 6.2.5 Duración de la terapia antibiótica:

La duración de la terapia antibiótica no difiere de 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 inicial 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.

En los casos de cistitis no complicada, si la evolución clínica fue favorable al momento de disponer de las pruebas de susceptibilidad y el antibiótico empírico muestra ser no susceptible en antibiograma, generalmente no es necesario repetir el urocultivo, cambiar de antibiótico o extender la duración del tratamiento.

Adicionalmente otros factores importantes del huésped como el estado inmune, la posibilidad del control de la fuente de infección y la respuesta general a la terapia deberían ser consideradas cuando se determine la duración del tratamiento de infecciones por bacterias resistentes

### 6.2.6 Esquemas para uso Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de Enterobacteriales resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenems en pacientes pediátricos (4,6)

Antimicrobiano	Dosis	Comentarios
Amikacina (AWaRe Acceso)	>1 mes: 15 – 22 mg/Kg EV c/24 h < 1 m: dosis de acuerdo a edad gestacional, edad postnatal y peso	Considerar dosis altas (22 - 30 mg/Kg/día) en pacientes en shock, neumonía, fibrosis quística.
Ciprofloxacino (AwaRe Vigilancia)	VO 20-30 mg/Kg/día repartido en 2 dosis (máximo 1.5gr) EV 20-30 mg/Kg/días repartidos en 2 dosis (máximo 800 mg)	Evitar su empleo si existe otra alternativa
Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX) (AwaRe Acceso)	VO o EV: 10-20 mg TMP por Kg/día en 2 dosis	Child-Pugh A-B: sin cambios. Child-Pugh C: reducir la dosis o evitar su empleo Evitar en embarazo si existe otra alternativa (principalmente el 1er y 3er trimestre). lactancia: puede emplearse. No administrar en prematuro, niños con hiperbilirrubinemia ni pacientes con déficit de G6PD

Directiva Sanitaria: Uso de antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por Enterobacterias Resistentes a Cefalosporinas de Tercera generación y carbapenems



Cefepima (AWaRe Vigilancia)	100-150 mg/Kg/día en 3 dosis EV (máx 2 gr/dosis)	
Ertapenem (Aware Vigilancia)	Niños < 3 meses, no recomendación Niños > 3 meses - 12 años: 15mg/Kg/12 h (máx 1 gr/día) Niños= > 13 años: 1 gr/24 h	
Meropenem (AWaRe Vigilancia)	Rango: 60 a 120 mg/kg/día Recién nacidos: Neonato < 14 días 20 mg/kg cada 12 h EV (40 mg/kg/12h en meningitis) Neonato >=14 días, lactantes y niños < 50 Kg: 20 mg/Kg cada 8 horas EV (40mg/KG/8h en meningitis) Niños >= 50Kg: 0.5 a 1gr cada 8h (hasta 2 gr cada 8h en meningitis)	Infecciones por <i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems >= 1 m: 40 mg/Kg/dosis EV cada 8 horas (infusión en 3 horas) (máx. 2 gr/ dosis) < 1 m: dosis de acuerdo a edad gestacional, edad postnatal y peso En combinación con colistina EV
Ceftazidima/avibactam (AWaRe Reserva)	6m – 18 años: 50 mg/Kg de ceftazidima EV cada 8 horas (infusión de 2 horas) (máx. 2 gr/dosis) 3m a 6m: 40 mg/Kg de ceftazidima cada 8 horas	Considerar infusión de 3 horas en infecciones severas
Aztreonam (AWaRe Vigilancia)	≥1 m: 120–150 mg/kg/día EV dividido en cada 8 horas (máx. 8 g/día). <1 m: dosis de acuerdo a edad gestacional, edad post natal y peso al nacer	Considerar dosis de 150 – 200 mg/Kg/día EV en 4 dosis (máx. 8gr/día) en infecciones severas.
Colistina (AWaRe Reserva)	Dosis de carga: 5 mg/Kg EV (máx. 300 mg) Dosis mantenimiento: 2.5 mg/kg/dosis EV cada 12 horas (máx. 150 mg/dosis)	Dosis de carga recomendada en pacientes críticamente enfermos
Tigeciclina (AWaRe Reserva)	≥12 años: 100 mg dosis de carga y de mantenimiento: 50 mg EV cada 12h 8–11 años: 2 mg/kg dosis de carga y de mantenimiento: 1.2 mg/kg/dosis EVV q12h (máx. 50 mg/dosis)	Considerar dosis más altas en infecciones severas: 8–11 años: 3 mg/kg dosis de carga (máx. 200 mg) y mantenimiento 2 mg/kg/dosis (máx. 100 mg/dosis) cada 12 horas ≥12 años: 200 mg dosis de carga y mantenimiento 100 mg cada 12 12 horas



6.2.7. Especificaciones Técnicas por Medicamentos (8, 9)

<b>AMIKACINA</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Acceso</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	<p>Se une a la porción 30S del ribosoma bacteriano, altera la lectura del ARNm y origina la síntesis de proteínas anómalas. Actividad bactericida concentración-dependiente (poco influida por el tamaño del inóculo bacteriano) y con efecto postantibiótico. La actividad puede reducirse ostensiblemente en medio ácido, en presencia de cationes divalentes, ambiente hiperosmolar, condiciones de anaerobiosis o presencia de pus o moco. En general, su actividad intrínseca es inferior a la de gentamicina y terramicina. Sin embargo, la mayor Cmáx de amikacina (se emplea a dosis más altas) compensa los valores de CIM más elevados</p>
<b>Mecanismo de resistencia</b>	<p>Modificación enzimática Modificación de diana</p>
<b>Espectro de actividad</b>	<p><b>Gram positivos:</b> S. aureus y ECN sensibles a meticilina son sensibles a amikacina. Las cepas de estafilococo resistentes a meticilina pueden ser también a amikacina. Estreptococos (neumococo, estreptococos del grupo viridans y B-hemolíticos) suelen ser resistentes (tienen CIM90 &gt; 32 mg/L). <i>Enterococcus spp</i>, especialmente <i>E. faecium</i>, son resistentes. Listeria, Nocardia brasilienses y N. asteroides son sensibles.</p>
	<p><b>Gram negativos:</b> Los Enterobacteriales y en torno al 90% de cepas de <i>P. aeruginosa</i> son sensibles, incluyendo la mayoría de aislados resistentes a la Gentamicina. <i>Haemophilus</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Campylobacter</i> y con menor frecuencia <i>Acinetobacter</i>, son sensibles. <i>Burkholderia</i>, <i>Stenotrophomonas</i> y <i>Chryseobacterium</i> son resistentes.</p>
	<p><b>Anaerobios:</b> Son resistentes (es necesaria la presencia de oxígeno para que el aminoglucósido pueda atravesar la membrana citoplasmática).</p>
	<p><b>Otros microorganismos:</b> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (el desarrollo de resistencia se debe en &gt;80% de casos a mutaciones del gen rrs). <i>M. fortuitum</i>, <i>M. chelonae</i>, <i>M. marinum</i>, <i>M. avium-intracellulare</i>, <i>M. haemophilus</i>, <i>M. ulcerans</i> y <i>M. leprae</i> son sensibles. <i>M. kansasii</i> y <i>M. abscessus</i> suelen ser resistentes.</p>



<p><b>Parámetros farmacocinéticos</b></p>	<p><b>Actividad concentración dependiente (poco influida por el efecto inóculo)</b>  <b>T1/2:</b> 2-3 h (en la IRG: 40-80h). La semi vida de eliminación es menor en pacientes con fiebre alta, leucemia aguda, fibrosis quística, grandes quemados y pacientes jóvenes con politraumatismo (situaciones que cursan con un FG elevado).  <b>Fijación a proteínas:</b> &lt; 10%  <b>Vd:</b> 0,26 L/kg  <b>Metabolismo:</b> No  <b>Excreción:</b> Renal, 95% (FG) inmodificada, concentración urinaria (pico) de 800 mg/L. La concentración en orina permanece elevada varios días después de administrar la última dosis (semi vida terminal &gt; 90 h). concentración en bilis del 20% de la concentración de la concentración sérica.  <b>Difusión SNC:</b> ABC en LCR del 10% del ABC en suero.  <b>FC/FD: Eficacia clínica óptima: C<sub>máx</sub> /CIM &gt;=8-10 y ABC 0-24/CIM &gt;=100.</b> Si se desconoce el valor de la CIM el objetivo es obtener una C<sub>máx</sub> de 64 mg/L. Umbral de nefrotoxicidad/ototoxicidad C<sub>min</sub> &gt; 4 mg/L.</p>
<p><b>Dosis</b></p>	<p>15 a 22 mg/kg/día en 1 o 2 dosis IV o IM.  <b>FG &lt; 60 ml/minuto/1.73 mt<sup>2</sup> necesita corrección de dosis</b>  El riesgo de toxicidad renal es elevado, evitar su empleo si es posible.  Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
<p><b>Interacciones</b></p>	<p>Las asociaciones de un aminoglucósido con antibióticos que bloquean la síntesis de la pared bacteriana (B-lactámicos, glucopéptidos, fosfomicina) son a menudo sinérgicas. La sinergia de una penicilina con gentamicina o estreptomycinina frente a cepas de enterococos se mantiene mientras la CIM del aminoglucósido sea igual o inferior a 500 mg/L (gentamicina), 1.000 mg/L (estreptomycinina por dilución en caldo) o 2.000 mg/L (estreptomycinina por dilución en agar). En cambio, la asociación con cloranfenicol, macrólidos, clindamicina o tetraciclinas puede ser antagónica. En general, el posible efecto antagónico no tiene trascendencia clínica, porque estos antibióticos suelen actuar sobre microorganismos diferentes.</p> <p>Los aminoglucósidos y los B-lactámicos pueden inactivarse mutuamente si se mezclan en la misma solución. La inactivación es equimolecular y ocurre lentamente. En general, carece de importancia clínica, excepto cuando el tiempo de contacto entre ambos antibióticos es muy prolongado, como puede suceder en el paciente con insuficiencia renal o en caso de que ambos antibióticos se mezclen en el mismo frasco, o se extraigan muestras de suero para medir la concentración del aminoglucósido y no se tenga la precaución de congelar la muestra si se demora la determinación. Las consecuencias de la inactivación suelen ser más significativas para el aminoglucósido, puesto que su concentración sérica es menor.</p>



	<p>Algunos fármacos (por diferentes mecanismos) pueden evitar o disminuir en cierta medida la nefrotoxicidad del aminoglucósido. Entre ellos se incluyen: compuestos polianiónicos como el dextrano, antibióticos como ticarcilina o fosfomicina, bicarbonato sódico (aumento del pH urinario), compuestos como el ácido poliaspártico y la daptomicina (contiene 3 residuos de aspártico) que previenen el secuestro intralisosómico del aminoglucósido, deferoxamina y otros quelantes del hierro que evitan la producción de radicales libres de oxígeno y la subsecuente necrosis tubular.</p> <p>Modificación de pruebas de laboratorio: la heparina inhibe a los aminoglucósidos. No deben usarse tubos heparinizados para la recogida de muestra para medir la concentración sérica del aminoglucósido (este fenómeno no tiene importancia in vivo si el paciente recibe heparina)</p>
<p><b>Efectos secundarios</b></p>	<p>Daño coclear y con menor frecuencia vestibular. La toxicidad coclear puede ir precedida de la aparición de tinitus o de sensación de plenitud en el oído. El daño inicial se manifiesta por una pérdida de la audición de las frecuencias altas (no se modifica la percepción de las frecuencias utilizadas en la audición del lenguaje). En este estadio los cambios son generalmente reversibles. Si el tratamiento se prolonga o el paciente recibe cursos seriados de tratamiento acaba afectando la audición del lenguaje hablado. En esta fase, el déficit es permanente. Es algo menos nefrotóxica que la Gentamicina. La n-acetilcisteína puede limitar la gravedad y la irreversibilidad de la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos. La toxicidad vestibular se caracteriza por la aparición de náuseas, vómitos, nistagmo y vértigo. La coadministración con cisplatino, colistina, furosemida o vancomicina aumenta el riesgo de toxicidad ótica. El bloqueo neuromuscular es muy raro con amikacina. La aparición de nefrotoxicidad se observa entre 5%-10% de pacientes. Clínicamente el cuadro se caracteriza por el desarrollo de un fracaso renal agudo con diuresis conservada hacia el 7mo día de tratamiento. La lesión es reversible y habitualmente mejora en pocos días. Las siguientes situaciones se han asociado a un mayor riesgo, de toxicidad renal: edad avanzada, existencia de insuficiencia renal previa o de hipovolemia, hipotensión asociada a sepsis, hipopotasemia, hiponatremia, acidosis, shock, disfunción hepática, tratamiento prolongado (&gt; 7 a 10 días) o con dosis altas. La administración por vía inhalatoria puede causar neumonitis por hipersensibilidad, hemoptisis, broncoespasmo y la agudización de la enfermedad pulmonar subyacente.</p>



<b>COTRIMOXAZOL</b>	
<b>Categoría AWARe</b>	<b>Acceso</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Produce un bloqueo secuencial en la síntesis de ácido fólico. El efecto puede ser sinérgico y bactericida (en orina la actividad es a menudo bacteriostática). La presencia de pus y los restos de tejido necrótico inhiben la actividad antibacteriana de cotrimoxazol. El efecto se debe a la presencia de timidina procedente del catabolismo del ADN, que antagoniza el efecto de la sulfonamida. La actividad de trimetoprim aumenta a pH alcalino. La asociación no evita el desarrollo de resistencia
<b>Mecanismo de resistencia</b>	La asociación no evita el desarrollo de resistencia, que suele deberse a cambios estructurales de la hidrofolato reductasa o a su sobreproducción, de origen cromosómico o plasmídico.
<b>Espectro de actividad</b>	<p><b>Gram positivos:</b> Es activo frente a <i>S. aureus</i> y estafilococos coagulasa negativa incluyendo <i>S. saprophyticus</i>. Las cepas resistentes a meticilina pueden ser sensibles a cotrimoxazol. In vivo los estafilococos coagulasa-negativa pueden ser resistentes por la presencia de timidina en el foco infeccioso. Estreptococos del grupo A, estreptococos del grupo "milleri" y neumococos son sensibles. La tasa de resistencia en neumococos varía desde el 10 a más del 50%, según el área geográfica. La sensibilidad de <i>Enterococcus spp</i> in vitro es variable. Depende de la concentración de timidina en el medio. In vivo los enterococos deben considerarse resistentes, especialmente si la infección es grave. Los enterococos pueden utilizar el ácido fólico, la timina o la timidina exógenos. <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Rhodococcus equi</i>, la mayoría de cepas de <i>Listeria</i> y algunas especies de <i>Nocardia</i> son sensibles. <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>, <i>Bacillus cereus</i>, <i>B. anthracis</i> y <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> son generalmente resistentes</p> <p><b>Gram negativos:</b> Las Enterobacteriaceas (<i>E. coli</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Hafnia</i>, <i>Edwardsiella</i>, y <i>Serratia</i>) son sensibles a cotrimoxazol. Sin embargo, según el área geográfica, existen tasas de resistencia muy variables y especialmente elevadas frente a <i>E. coli</i>. <i>Moraxella</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>H. ducreyi</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Aeromonas</i>, <i>Plesiomonas</i>, <i>Vibrio</i>, <i>Pasteurella multocida</i> y <i>Brucella spp</i> son sensibles. <i>Neisseria</i>, <i>Bordetella pertussis</i> y <i>Bartonella</i>, son moderadamente sensibles. <i>Legionella pneumophila</i> es sensible in vitro. <i>Campylobacter</i> y <i>Helicobacter</i> son resistentes. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otras especies de <i>Pseudomonas</i>, son resistentes. Otros BGN no fermentadores como: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Burkholderia</i>, <i>Ochrobactrum</i>, <i>Ralstonia</i>,</p>



	<p><i>Sphingomonas, Agrobacterium, Alcaligenes y Comamonas</i>, son a menudo sensibles.</p> <p><b>Anaerobios:</b> En general son poco sensibles a cotrimoxazol</p>
	<p><b>Otros microorganismos:</b>  <i>Mycoplasma, Ureaplasma, Treponema, Leptospira y Rickettsia spp.</i> son resistentes. <i>Chlamydia trachomatis, C. pneumoniae</i> y <i>Tropheryma whipplei</i>, suelen ser sensibles.  <i>Mycobacterium marinum, M. avium, M. fortuitum</i> y <i>M. scrofulaceum</i> pueden ser sensibles.  <i>Toxoplasma</i> es sensible y <i>Plasmodium spp</i> lo son también in vitro.  <i>Cyclospora cayetanensis</i> e <i>Isospora belli</i> son sensibles.  <i>Pneumocystis jirovecii</i> es sensible.</p>
<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<p><b>Biodisponibilidad oral:</b> 85-90%  <b>T1/2:</b> 9 h * (en la IRG: 20-50 h) (sulfametoxazol).  <b>Fijación a proteínas:</b> 70%  <b>Vd:</b> 0.28-0.38 L/kg  <b>Metabolismo:</b> Hepático 15-25%, por acetilación y glucuronconjugación con formación de metabolitos inactivos.  <b>Excreción:</b> Renal, 70% (FG y ST), inmodificado (30%) y el resto como metabolitos inactivos, concentración urinaria (pico) de 300 mg/L con 800 mg oral; biliar concentración inferior a la sérica.  El pH alcalino disminuye la excreción urinaria de trimetoprim y aumenta la de sulfametoxazol. La proporción final de trimetoprim y sulfametoxazol puede variar entre 1:1 en la orina ácida y 1:5 en la orina alcalina  <b>Difusión SNC:</b> ABC en LCR 30-50% del ABC en suero.  <b>PK/PD:</b> La eficacia clínica se relaciona con la C<sub>máx</sub> y el cociente ABCo-24 / CIM, el valor óptimo no se ha establecido</p>
<b>Dosis</b>	<p>VO o EV: 10-20 mg TMP por Kg/d en 2 dosis  Child-Pugh A-B: sin cambios. Child-Pugh C: reducir la dosis o evitar su empleo.  Evitar en embarazo si existe otra alternativa (principalmente el 1er y 3er trimestre). lactancia: puede emplearse.  No administrar en prematuro, niños con hiperbilirrubinemia ni pacientes con déficit de G6PD  <b>FG &lt; 30 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</b>  Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
<b>Interacciones</b>	<p>Cotrimoxazol puede aumentar el metabolismo de la ciclosporina A y reducir su concentración sérica. Puede potenciar la toxicidad de amantadina. La administración con otros fármacos antifólicos (Metotrexate) puede aumentar la depresión medular. Puede disminuir el efecto de los anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos y mercaptopurina. La asociación con rifampicina, colistina o amikacina puede ser sinérgica.  Cotrimoxazol es un inhibidor moderado de los CIP2C8 y CIP2C9. Puede aumentar la concentración sérica de: (CIP2C8)</p>



	<p>apalutamida, dabrafenib, enzalutamida, ozanimod, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, selexipag, tucatinib, velpatasvir. (CIP2C9) acenocumarol, celecoxib, diclofenaco, etravirina, flurbiprofeno, fluvastatina, gliburida (glibenclamida), gliclazida, glimepirida, lesinurad, losartán, meloxicam, nateglinida, fenitoína, siponimod, tolbutamida, warfarina.</p>
<b>Efectos secundarios</b>	<p>La mayoría se deben a la sulfonamida. Probablemente son menos frecuentes que cuando ésta se emplea sola, porque la dosis de la asociación es menor. Meningitis aséptica. Los pacientes con SIDA presentan efectos adversos (en piel y médula ósea) con mayor frecuencia que el resto de población (la hipersensibilidad a cotrimoxazol en pacientes con SIDA se observa especialmente en los que tienen el fenotipo acetilador lento). Puede aparecer leucopenia, trombocitopenia, exantema y aumento de enzimas hepáticas y de creatinina, generalmente hacia el 7-14 día de tratamiento.</p> <p>Toxicidad hepática después de un periodo de latencia de varias semanas. Suele ir acompañada de eosinofilia, erupción cutánea y otras características de una reacción de hipersensibilidad, incluido el síndrome de DRESS. En la mayoría de los casos, la lesión hepática se autolimita. La hepatotoxicidad es atribuible al sulfametoxazol. Es más frecuente en pacientes con infección por el VIH. Asociación de trimetoprim/sulfametoxazol puede originar hiperpotasemia, a través del bloqueo de los canales de sodio del túbulo distal, sensibles a la amilorida (probablemente a la similitud estructural de trimetoprim con amilorida). La administración simultánea inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), los B-bloqueantes y la espironolactona, pueden agravar la hiperpotasemia</p> <p>Se han descrito casos de muerte súbita, probablemente relacionada con la hiperpotasemia. Si es necesario mantener el tratamiento con cotrimoxazol, la hiperpotasemia puede controlarse aumentando la diuresis con la administración de fluidos EV, añadiendo un diurético de asa y alcalinizando la orina. Puede aumentar la concentración sérica de creatinina, porque compete con su secreción.</p>



<b>CIPROFLOXACINO</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Vigilancia</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Bloquea la actividad de las topoisomerasas bacterianas II (ADN girasa) y IV y dificulta la replicación y lectura del ADN. El resultado es un efecto bactericida
<b>Mecanismo de resistencia</b>	de Modificación de genes que codifican DNA girasa y topoisomerasa IV, impermeabilidad de membrana y bomba de eflujo
<b>Espectro de actividad</b>	<b>Gram positivos:</b> La mayoría de microorganismos gram positivos son moderadamente sensibles o resistentes (CIM <sub>90</sub> >0.2-4 mg/L). Bacilos anthracis y Erysipelothrix son sensibles
	<b>Gram negativos:</b> Es activo (CIM <sub>90</sub> >=0.25 mg/L) frente a la mayoría de enterobacterales, Aeromonas, Vibrio, Campylobacter, Haemophilus, Moraxella, Bordetella, Neisseria, Eikenella, Aggregatibacter, pasteurella, Brucella, francisella, Bartonella, Legionella, Chromobacterium, flavobacterium y pseudomonas aeruginosa. Otros BGN no fermentadores como Acinetobacter baumannii, Burkholderia y Stenotrophomonas suelen ser resistentes
	<b>Anaerobios:</b> Capnocytophaga y cerca del 50% de aislados de Prevotella y Porphyromonas son sensibles. Fusobacterium y Bacteroides son resistentes. Los microorganismos
	<b>Otros microorganismos:</b> M tuberculosis, M fortuitum, Mycoplasma y Chlamydia son moderadamente sensibles. Rickettsia, Ehrlichia sennetsu (pero no chaffeensis) y Leptospira (pero no Borrelia y Treponema) son sensibles
<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>Actividad bactericida concentración dependiente</b> <b>Biodisponibilidad oral: 75%</b> <b>T1/2: 4 horas</b> <b>Fijación a proteínas: 30%</b> <b>Vd: 2-3 L/Kg</b> <b>Metabolismo: hepático, 30%</b> <b>Excreción: renal, 60% inmodificado; 20% en forma de metabolitos; biliar 15%; fecal 15%</b> <b>Difusión SNC: ABC en LCR 40% ABC en suero</b> <b>FC/FD: eficacia clínica frente BGN, ABC0-24/CIM&gt;=125-250 (valor &gt;250 para evitar selección de mutantes resistentes) y Cmax/CIM &gt;=12</b>
<b>Dosis</b>	Evitar su empleo si existe otra alternativa VO 20-30 mg/Kg/día repartido en 2 dosis (máximo 1.5gr) EV 20-30 mg/Kg/días repartidos en 2 dosis (máximo 800 mg) <b>FG &lt;50 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</b> Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan
<b>Interacciones</b>	Los antiácidos que contienen aluminio, Ca, o magnesio, los preparados multivitamínicos con sulfato ferroso o zinc y el sucralfato,



	pueden reducir la absorción de forma significativa. Ciprofloxacino puede disminuir la concentración sérica de fenitoína y aumentar la concentración de teofilina, tizanida, erlotinib, clozapina, olanzapina. La asociación de ciprofloxacino con algunos AINES como fenbufen o con teofilina pueden potenciar la aparición de convulsiones (debido, en parte, al bloqueo del metabolismo en el CYP-1a2).
<b>Efectos secundarios</b>	Alteraciones gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal en < 10%. Aumento transitorio de enzimas hepáticas. Reacciones de hipersensibilidad cutánea, raramente fotosensibilidad o hiperpigmentación. Artralgias, tenosinovitis especialmente del Aquiles, con posible rotura. Alteraciones neurológicas, cefaleas, inestabilidad, insomnio, somnolencia, alteraciones de la marcha, agitación, alucinaciones, cuadros psicóticos, convulsiones. Nefritis intersticial aguda, cristaluria (cuando se administra en dosis alta y la orina es alcalina). Puede agravar la miastenia gravis. Pueden bloquear los canales de potasio que intervienen en la repolarización del miocardio originando alargamiento del QT. La existencia de una cardiopatía y la administración concomitante con otros fármacos de efecto similar (Azoles, algunos macrólidos, antidepresivos, anti arrítmicos) y algunas alteraciones hidroelectrolíticas (especialmente hipopotasemia, hipomagnesemia o hipocalcemia) que aumentan el riesgo de taquicardia paroxística polimórfica o de otra arritmia grave.

<b>CEFEPIMA</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Vigilancia</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Bloquea actividad de transpeptidasa de las PBP. La síntesis de peptidoglicano disminuye y la bacteria muere por efecto osmótico o digeridas por enzimas autolíticas.
<b>Mecanismo de resistencia</b>	Producción de betalactamasas tipo BLEEs y carbapenemasas
<b>Espectro de actividad</b>	<p><b>Gram positivos:</b> Activa frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i>, estreptococos del grupo <i>viridans</i> y estreptococos beta hemolíticos con CIM90 &gt; 1 mg/L. <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>S. coagulans</i> negativo sensibles a meticilina con CIM90 = 4 mg/L. SARM, <i>Enterococcus spp</i> y <i>Listeria</i> son resistentes</p> <p><b>Gram negativos:</b> <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i>, <i>Morganella</i>, <i>Serratia</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Neisseria</i> y <i>H. influenzae</i> son sensible con CIM90 &lt; 1 mg/L. La CIM90 de <i>Enterobacter</i> es de 4mg/L y la de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 16 mg/L. <i>Acinetobacter</i>, <i>Stenotrophomonas</i> y <i>Campylobacter jejuni</i> suelen ser resistentes</p> <p><b>Anaerobios:</b> La mayoría son resistentes.</p>



<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<p><b>Actividad bactericida tiempo dependiente</b>  <b>T1/2:</b> 2 h. La semi-vida de eliminación es menor en fibrosis quística  <b>Fijación a proteínas:</b> 15%-20%  <b>Vd:</b> 0.22 L/Kg  <b>Metabolismo:</b> 10%, oxidación hepática  <b>Excreción:</b> renal, 85% inmodificado.  <b>Difusión SNC:</b> ABC en LCR de 20% ABC en suero  <b>FC/FD:</b> eficacia clínica óptima FT&gt; 4 x CIM del 100% del intervalo entre dosis consecutivas. Se alcanza una eficacia clínica óptima y la erradicación bacteriana con ABC 0-24/CIM=250</p>
<b>Dosis</b>	<p>100-150 mg/Kg/día en 3 dosis EV  <b>FG &lt; 60 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</b>                  Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
<b>Interacciones</b>	No se ha observado interacciones significativas con otros fármacos
<b>Efectos secundarios</b>	<p>En menos del 3% casos se puede observar aumento de enzimas hepáticas, eosinofilia, prueba de Coombs positivo o neutropenia (tratamiento de más de 2 semanas de duración). Letargia, confusión, mioclonías, temblor, alucinaciones, convulsiones, estatus epiléptico no convulsivo, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y/o cuando se emplean dosis altas. Revierte al retirar el tratamiento. Una Cmin&gt;22 mg/L (cuando se administra por infusión intermitente) o una concentración en estado de equilibrio estacionario &gt; 35 mg/L (cuando se administra por infusión continua) se ha asociado con neurotoxicidad en el 50% de los casos.</p>

<b>ERTAPENEM</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Vigilancia</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	<p>Bloquea actividad de transpeptidasa de las PBP. La síntesis de peptidoglicano disminuye y la bacteria muere por efecto osmótico o digeridas por enzimas autolíticas                  Se une preferentemente a las PBPs 2, 1a y 1b y en menor grado a la PBP3 (lugar de unión preferente de las cefalosporinas)</p>
<b>Mecanismo de resistencia</b>	<p>Combinaciones de alta actividad de BLEEs y AmpC, junto con pérdida de porinas                  Producción de carbapenemasas</p>
<b>Espectro de actividad</b>	<p><b>Gram positivos:</b>                  Activo frente a <i>S. pneumoniae</i>, estreptococos, <i>S. aureus</i> y <i>S. coagulans</i> negativa sensible a meticilina (CIM90 0.25 y 0.5 mg/L respectivamente) y <i>Listeria</i>.                  No es activo frente a <i>Enterococcus</i> spp, estafilococos resistente a meticilina, <i>S. haemolyticus</i> ni <i>Lactobacillus</i></p>



	<p><b>Gram negativos:</b> Activo frente a <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>N meningitidis</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i> y <i>Pasteurella multocida</i> (CIM90=0.016 mg/L). Los enterobacteriales son sensibles (CIM90=0.25 mg/L inferior a la de imipenem) incluyendo <i>Proteus mirabilis</i> y <i>Proteus</i> indol -positivos (<i>P vulgaris</i>, <i>Morganella spp</i>, <i>Providencia spp</i>) y cepas productoras de BLEEs o AmpC. Hasta un 20% de aislados de <i>Enterobacter cloacae</i> son resistentes, y en algunos hospitales hasta 30% de <i>Klebsiella pneumoniae</i> son resistentes (se trata de cepas con CIM de ertapenem de 2-4 mg/L que conservan sensibilidad a imipenem y meropenem, aunque con CIM algo elevada de 0.25 a 0.5 mg/L, No es activo frente a enterobacteriales productoras de carbapenemasas ni frente a BGN no fermentadores (<i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i>, <i>Stenotrophomonas</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>)</p> <p><b>Anaerobios:</b> Activo frente a <i>Clostridium perfringes</i>, <i>Peptoestreptococcus</i>, <i>Cutibacterium</i>, <i>Actinomyces</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Porphyromonas</i> y el 85% de Bacteroides del grupo <i>fragilis</i></p>
<p><b>Parámetros farmacocinéticos</b></p>	<p><b>Actividad bactericida tiempo dependiente</b> T1/2: 4 h Fijación a proteínas: 95% Vd: 0.15 L/Kg <b>Metabolismo:</b> hidrólisis 30% <b>Excreción:</b> renal, 80%, 40% inmodificado; fecal 10% <b>Difusión SNC:</b> ABC en LCR &lt; 10% del ABC en suero <b>FC/FD:</b> eficacia clínica FT&gt;CIM del 50-100% del intervalo entre dosis consecutivas (se alcanza una eficacia óptima cuando la concentración sérica del fármaco permanece 4 veces por encima del valor de la CIM durante todo o la mayor parte del intervalo entre dosis consecutivas Frente a microorganismos con CIM &gt;=1 mg/L se requiere 2 gr/día EV (1gr/12h) para alcanzar FT &gt;CIM &gt;=50%</p>
<p><b>Dosis</b></p>	<p>Niños &lt; 3 meses, no recomendación Niños &gt; 3 meses- 12 años: 15 mg/Kg/12 h (máx 1 gr/día) Niños &gt; 13 años: 1 gr/24 h <b>FG &lt;25 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</b> Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
<p><b>Interacciones</b></p>	<p>Reduce la concentración de ácido valproico (evitar la asociación). Puede aumentar la concentración sérica de tacrolimus.</p>
<p><b>Efectos secundarios</b></p>	<p>Diarreas, náuseas, vómitos, flebitis (en lugar de infusión), reacciones de hipersensibilidad. Aumento de transaminasas y del recuento de plaquetas</p>



<b>MEROPENEM</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Vigilancia</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	<p>Bloquea actividad de transpeptidasa de las PBP. La síntesis de peptidoglicano disminuye y la bacteria muere por efecto osmótico o digeridas por enzimas autolíticas</p> <p>Se une preferentemente a las PBPs 1,2, y 4 de organismos gram positivos y PBPs 1<sup>a</sup>,1b,2,3, y 4 organismos gram negativos. La afinidad por las PBP 2 de <i>Pseudomonas</i> es mayor que la de imipenem</p>
<b>Mecanismo de resistencia</b>	<p><b>de</b> BGN: pérdida de OprD en <i>P. aeruginosa</i> (genera un bajo nivel de resistencia), la sobre-expresión de Mex AB o Mex XY (<i>P. aeruginosa</i>), la sobreproducción de Amp C y/o la producción de carbapenemasas tipo serina-B-lactamasa (clase molecular A y D) o metalo-B-lactamasas (clase molecular B), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y entrobacteriales</p>
<b>Espectro de actividad</b>	<p><b>Gram positivos:</b>                      Neumococos (incluidos los resistentes a penicilina)                      Estreptococos viridans y estreptococos beta hemolíticos (CIM90 &lt;=0.5 mg/l)  <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>S. coagulasa-negativo</i> (excepto los resistentes a meticilina) tienen CIM90 de 0.5 y 2 mg/L respectivamente                      Algunas cepas de <i>Enterococcus faecalis</i> son sensibles (CIM90=4mg/L)  <i>Bacillus spp</i> (excepto <i>cereus</i>), <i>Listeria</i>, <i>Erysipelothrix</i> y <i>Corynebacterium spp</i> (excepto <i>C. jeikeium</i>) son sensibles                      Rhodococcus y Nocardia son a menudo sensibles</p> <p><b>Gram negativos:</b>                      Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, N meningitidis, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Campylobacter jejuni, Burkholderia pseudomallei y la mayoría de Aeromonas Enterobacterias incluyendo productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y betalactamasa tipo AmpC son sensibles con CIM90 &lt;=0.12 mg/L (valores de CIM 4 a 8 veces inferiores a los de imipenem)  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistencia puede superar el 20%  <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistencia puede superar 50%  <i>S. maltophilia</i>, <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> y más 50% de cepas <i>B cepacia</i> son resistentes</p> <p><b>Anaerobios:</b>                      &gt; 95% son sensibles, incluyendo <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Curtibacterium</i>, <i>Clostridium</i> y <i>Actinomyces spp.</i></p>
<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<p><b>Actividad bactericida tiempo dependiente y poco influida por cambios del tamaño del inoculo bacteriano</b>                      T<sub>1/2</sub>: 1.2 h (menor en fibrosis quística y mayor en recién nacidos)                      Fijación a proteínas: 2%                      V<sub>d</sub>: 0.25 L/Kg  <b>Metabolismo:</b> hepático, hidrólisis 25% (metabolito inactivo)  <b>Excreción:</b> renal, 70% inmodificado; biliar mínima  <b>Difusión tisular:</b> difusión al pulmón 30% de la concentración sérica y difusión al SNC. ABC en LCR &lt;=30% del ABC en suero</p>



	<p><b>FC/FD:</b> eficacia clínica <math>fT &gt; CIM</math> del 50-100% del intervalo entre dosis consecutivas (se alcanza una eficacia óptima cuando la concentración sérica del fármaco permanece 4 veces por encima del valor de la CIM durante todo o la mayor parte del intervalo entre dosis consecutivas)</p>
<b>Dosis</b>	<p>Rango: 60 a 120 mg/kg/día                  Recién nacidos:                  Neonato &lt; 14 días 20 mg/kg cada 12 h EV (40 mg/kg/12h en meningitis)                  Neonato <math>\geq 14</math> días, lactantes y niños &lt; 50 Kg: 20 mg/Kg cada 8 horas EV (40mg/KG/8 h en meningitis)                  Niños <math>\geq 50</math>Kg: 0.5 a 1gr cada 8h (hasta 2 gr cada 8h en meningitis)                  Meningitis e Infecciones graves por <i>Pseudomonas</i> se emplean 2 gr/8h en infusión extendida de 3 a 4 horas                  Dilución 50mg/mL en SF (estabilidad 4h a 25°C)  <b>FG &lt;50 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</b>                  Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
<b>Interacciones</b>	<p>Reduce concentración de ácido valproico (evitar la asociación)</p>
<b>Efectos secundarios</b>	<p>&lt;2% alteraciones gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y/o aumento de enzimas hepáticas. Convulsiones &lt; 0.7% de casos</p>



<b>CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Reserva</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Avibactam es un inhibidor de betalactamasas de clase A (TEM, SHUV, CTX-M, KPC, GES, PER, SME), clase C cromosómica (Amp C) y plasmídicas (FOX2, MOX, CMY, LAT, ACC, DHA) y algunas de clase D (OXA 40 K. pneumoniae y OXA 24, OXA 40, OXA 69 de A baumannii). No es activa frente a las de clase B (metalobetalactamasas). Frente a la mayoría de betalactamasas se comporta como un inhibidor reversible (no suicida)
<b>Mecanismo de resistencia</b>	Las cepas de Klebsiella que presentan mutaciones de las porinas OMPK35 y OMPK36 o sobre expresión de MEXAB-OPRM son menos sensibles a ceftazidima /avibactam. Durante el tratamiento de la infección por cepas productoras de KPC2 o KPC3 pueden seleccionarse mutantes resistentes a avibactam que simultáneamente suelen recuperar la sensibilidad a meropenem (cambios en D179Y o V239G. La mutante pierde actividad carbapenemasa y aumenta la actividad ceftazidimasa). El cambio P170S en CTXM-14 genera resistencia a avibactam. Resistencia en Enterobacter cloacae complex por delación de 2 aminoácidos en el bucle R2 de Amp C
<b>Espectro de actividad</b>	<b>Gram positivos:</b> Avibactam no mejora la escasa actividad de ceftazidima frente a microorganismo gram positivos
	<b>Gram negativos:</b> La asociación de ceftazidima/avibactam es activa frente a enterobacterales (MIC 0.12/0.25 mg/L) incluyendo cepas productoras de BLEEs, cefamicinas plasmídicas, carbapenemasas (KPC, GES y OXA 48) y Amp C. El 99% de las enterobacterales son sensibles CIM <= 8/4 mg/l. El 95% de aislados de Pseudomonas aeruginosa son sensibles CIM 8/4 mg/L. Avibactam recupera la sensibilidad a ceftazidima del 80% de cepas de P. aeruginosa resistentes a esta. Activa frente Burkholderia cepacea complex y B gladioli resistentes a ceftazidima. La actividad frente a Burkholderia es mayor con la asociación de avibactam con piperacilina. La sensibilidad de Acinetobacter a ceftazidima no se modifica por la presencia de avibactam porque este no puede pasar a través de la pared bacteriana externa. Cerca del 50% de las cepas de Achromobacter son sensibles. S maltophylia, Elizabethkingia meningoseptica y Aeromonas spp producen una metalobetalactamasa cromosómica no inhibible con avibactam. Sin embargo, hasta un 30% de S maltophylia son sensibles a ceftazidima/avibactam. Avibactam restaura la actividad de aztreonam frente a S maltophylia y otros BGN cuando estos además de una metalobetalactamasa producen BLEEs
	<b>Anaerobios:</b>



	La actividad frente a bacterias anaerobias es limitada.
	<p><b>Otros microorganismos:</b>                  Avibactam inhibe la betalactamasa de Mycobacterium abscessus y mejora la actividad de imipenem frente a este microorganismo. Es más activa que clavulánico frente a la betalactamasa de Nocardia farcinica. Ceftazidima/avibactam es activa frente a Mycobacterium tuberculosis.</p>
<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<p><b>Actividad bactericida tiempo dependiente</b>                  T1/2: 1,8 h                  Fijación a proteínas: 15%                  Vd: 0.21 a 0.28 L/Kg  <b>Metabolismo:</b> no se metaboliza  <b>Excreción:</b> renal, 85% inmodificado; biliar &lt; 1%  <b>Difusión SNC:</b> ABC en LCR de 10% ABC en suero  <b>FC/FD:</b> Eficacia clínica óptima <math>fT &gt; 4 \times CIM</math> del 100% del intervalo entre dosis consecutivas</p>
<b>Dosis</b>	<p>No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ceftazidima/avibactam en niños y adolescentes menores de 18 años, aunque hay varios estudios que demuestran su eficacia, similar a los adultos, desde los 3 meses de edad                  La dosis habitual es 2 gr CAZ/0.5 gr AVI cada 8 horas en infusión intravenosa.  <math>\geq 40</math> Kg (6 - 18 años): 2 gr CAZ/0.5 gr AVI cada 8 h EV infundido en 2 h                  &lt; 40 Kg (<math>\geq 3</math> meses- 6 años): 50 mg/Kg CAZ + 12.5 mg/Kg AVI cada 8 horas EV infundidos en 2 h  <b>FG &lt;50 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</b>                  Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
<b>Interacciones</b>	<p>In vitro, avibactam es sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3. Probenecid inhibe la captación de avibactam por OAT y reduce la eliminación urinaria. Las asociaciones de Ceftazidima/avibactam con amikacina, fosfomicina, meropenem y aztreonam, a menudo son sinérgicas. En caso de infección por una cepa productora de KPC, la asociación de ceftazidima/avibactam con imipenem o meropenem (aun siendo la cepa resistente a carbapenem) puede evitar la aparición de resistencia a ceftazidima/avibactam por selección de mutaciones en el asa omega. La mutación aparece cuando la carga bacteriana es elevada (<math>\geq 10 \times 10^8</math> UFC/mL) y se selecciona si la concentración del antibiótico es baja.</p>
<b>Efectos secundarios</b>	<p>Similares a los asociados a ceftazidima: Reacciones de hipersensibilidad cutánea (exantema, prurito, eritema multiforme), angioedema. Alteraciones gastrointestinales, aumento débil y transitorio de enzimas hepáticas. Alteraciones del SNC (mioclonías, asterixis, convulsiones, encefalopatía) especialmente cuando se emplean dosis altas en insuficiencia renal.</p>

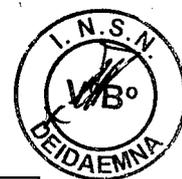


	Neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia, prueba Coombs positiva.
--	--

<b>AZTREONAM</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Reserva</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Bloquea actividad de transpeptidasa de las PBP. La síntesis de peptidoglicano disminuye y la bacteria muere por efecto osmótico o digeridas por enzimas autolíticas. Se une preferentemente a la PBP3 de organismos gramnegativos y bloquea la formación del septo de división celular originando formaciones celulares filamentosas
<b>Mecanismo de resistencia</b>	Producción de betalactamasas tipo BLEEs, Amp C y serin carbapenemasas
<b>Espectro de actividad</b>	<b>Gram positivos:</b> Son resistentes
	<b>Gram negativos:</b> Activo frente a enterobacteriales (CIM50=0.25 mg/L) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CIM50= 8 mg/L). Las cepas productoras de BLEEs, las hiperproductoras de AmpC y las productoras de carbapenemasas A, C y D (serin betalactamasas) son resistentes. Aztreonam no es inactivado por las carbapenemasas tipo B (metalo- beta-lactamasas). <i>P. multocida</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>H. influenzae</i> y <i>Neisseria</i> son sensibles. <i>B. cepacia</i> y especialmente <i>S. maltophilia</i> , <i>Chryseobacterium</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Alcaligenes</i> y <i>C. jejuni</i> , suelen ser resistentes
	<b>Anaerobios:</b> Son resistentes
<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>Actividad bactericida tiempo dependiente</b> T1/2: 1,7 h Fijación a proteínas: 60% Vd: 0.2 L/Kg <b>Metabolismo:</b> hepático, 7% y degradación en los tejidos. Metabolitos inactivos. <b>Excreción:</b> renal, 70% (FG y ST) inmodificado; biliar concentración (pico de 40mg/l con 1 gr EV). <b>Difusión SNC:</b> ABC en LCR de 5%-10% ABC en suero. La concentración alcanzada en el LCR es superior a la CBM de la mayoría de las enterobacteriales, pero inferior a la CBM de la mayoría de cepas de <i>P. aeruginosa</i> .



	<p><b>FC/FD:</b> tiempo de permanencia de la concentración del fármaco libre por encima del valor de la CIM <math>\geq 60\%</math>-70% del intervalo entre dosis consecutivas, ABC 24h/CIM <math>\geq 180</math></p>
<b>Dosis</b>	<p>30-50 mg/Kg/6-8 horas EV  <b>FG &lt;30 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</b>                  Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
<b>Interacciones</b>	<p>Aztreonam no es compatible con metronidazol, vancomicina, nafclicilna en la misma solución. Puede aumentar el efecto anticoagulante de los cumarínicos. La asociación con cefepima y en menor grado con ceftazidima puede ser sinérgica frente a cepas de <i>Pseudomonas</i> hiperproductoras de AmpC</p>
<b>Efectos secundarios</b>	<p>Véase cefalosporinas. La hipersensibilidad con penicilinas y cefalosporinas es excepcional. Ligera elevación de transaminasas. Posible colonización y/o sobreinfección por <i>Enterococcus</i> spp. Por vía inhalatoria puede originar tos, broncoespasmo, dolor faríngeo y obstrucción nasal. El riesgo de toxicidad neurológica es inferior al de los otros betalactámicos</p>



<b>COLISTINA</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Reserva</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Las polimixinas están constituidas por un anillo peptídico (7 aminoácidos) poli catiónico unido a una cadena 3 aminoácidos con un ácido graso en el extremo, El aminoácido predominante (diaminobutírico) tiene carga positiva e interacciona con la carga negativa de los grupos fosfato del lípido A, desplazando a los iones bivalentes de Ca y Mg que lo estabiliza. El resultado es un aumento de la permeabilidad de la membrana bacteriana externa de los BGN. Además, las polimixinas tienen la capacidad de unirse y neutralizar la actividad biológica del lipopolisacárido liberado durante la lisis bacteriana.
<b>Mecanismo de resistencia</b>	La aparición de resistencia durante el tratamiento es rara. Suele deberse a cambios estructurales en el lipopolisacárido de la pared bacteriana secundarios a mutaciones o a la incorporación del gen plasmídico mcr-1 que codifica a una transferasa. La transferasa añade un grupo fosfoetanolamina al lípido A. El gen se encuentra principalmente en <i>E coli</i> y con menor frecuencia en <i>Klebsiella</i> y <i>Salmonella spp</i> . En algunas cepas de ha observado el fenómeno de heterorresistencia
<b>Espectro de actividad</b>	<b>Gram positivos:</b> Son resistentes
	<b>Gram negativos:</b> Activa frente a enterobactereales incluyendo <i>Salmonella</i> y <i>Shiguella spp</i> (exectuando <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Morganella</i> y más del 50% <i>Serratia</i> ). Activa frente a <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Haemophylus influenzae</i> , <i>Vibrio cholerae</i> 01 (biotipo Tor es resistente) y <i>Legionella pneumophyla</i> . <i>Aeromonas spp</i> son moderadamente sensibles. No es activa frente a <i>Neisseria</i> , <i>Moraraxella catarrhalis</i> , <i>Brucella</i> , <i>Edwardsiella</i> y <i>Campylobacter</i> . Ente los BGN no fermentadores, son sensibles <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Acinotobacter spp</i> (MIC <= 2mg/L). No es activa frente a <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>B. mallei</i> , <i>Chromobacterim</i> y frente cerca del 50% de aislados de <i>S. maltophilia</i>
	<b>Anaerobios:</b> Resistentes salvo algunas cepas de <i>Prevotella</i> y <i>Fusobacterium spp</i>
<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>Actividad bactericida concentración dependiente y sufre efecto inoculo</b> <b>T1/2:</b> colistimetato 2 h y colistina 3 h <b>Fijación a proteínas:</b> colistina 50% <b>Vd:</b> colistemato 0.19 L/Kg y colistina 0.17 L/Kg <b>Metabolismo:</b> 10% colistimetato se hidroliza a colistina. La cantidad de colistimetato hidrolizado depende del tiempo de permanencia de este en sangre. Con FG > 80 ml/minuto se elimina con rapidez el



	<p>colistimetato y disminuye el tiempo de formación de colistina</p> <p><b>Excreción: Renal</b>, buena parte del colistimetato se elimina por el riñón (FG y ST) sin hidrolizarse. La colistina resultante de hidrólisis del colistimetato en sangre se reabsorbe casi por completo en los túbulos renales (la colistina presente en la orina procede de la hidrólisis del colistimetato en la misma orina); no se elimina por vía biliar</p> <p><b>Difusión SNC:</b> ABC en LCR &lt; 5% del ABC en suero</p> <p>Difusión tisular: el anillo peptídico policatiónico de colistina se une a los fosfolípidos con carga negativa citoplasmática. Después de varias dosis la concentración tisular es de 4-5 veces superior a la sérica y persiste en los tejidos durante 5-7 días. Sin embargo, la concentración en el líquido alveolar es indetectable cuando se administra por vía EV</p> <p><b>FC/FD:</b> eficacia clínica se relaciona con en ABC/CIM. Valor óptimo no establecido. Umbral de toxicidad (toxicidad renal CIM &lt;2.4 mg/L)</p>
<p><b>Dosis</b></p>	<p>1 millón de UI = 80 mg de colistimetato de sodio</p> <p>Dosis general (colistina base activa): 2.5 a 5 mg/Kg/día dividido cada 12 horas</p> <p>Dosis de carga: como los niveles terapéuticos se alcanzan transcurridos 2 a 3 días del inicio de la administración del fármaco, resulta imprescindible administrar una dosis de carga. La dosis de carga calculada con colistina base activa (CBA) debe realizarse siempre independientemente de la función renal a 5 mg/Kg de colistina en base al peso ideal (máximo 300 mg)</p> <p><b>FG &lt;50 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</b></p> <p>Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
<p><b>Interacciones</b></p>	<p>Las asociaciones de colistina con otros antibióticos tienden a ser sinérgicas, probablemente porque colistina aumenta la permeabilidad de la membrana externa. Se ha descrito sinergia con ceftazidima frente a cepas de <i>P aeruginosa</i> resistente a esta y con fosfomicina frente a enterobacteriales productoras de carbapenemasas.</p> <p>Aumenta la nefrotoxicidad de aminoglucósidos y vancomicina, y el potencial bloqueo neuromuscular de aminoglucósidos y cumarínicos.</p>
<p><b>Efectos secundarios</b></p>	<p>Reacciones de hipersensibilidad poco frecuentes. Dolor local con la administración intramuscular.</p> <p>Parestesias en manos, pies y periorales, vértigo, ataxia, debilidad y arreflexia. Sobre todo, cuando la concentración sérica es &gt; 2mg/L.</p> <p><b>Bloqueo neuromuscular</b> (parálisis respiratoria) a dosis altas o en pacientes con insuficiencia renal o miastenia gravis. No revierte con neostigmina. Puede mejorar con gluconato cálcico.</p> <p><b>Toxicidad renal:</b> proteinuria, cilindruuria, elevación de creatinina, oliguria y eventualmente necrosis tubular aguda. La lesión renal es dosis dependiente, y reversible, pero puede progresar durante las primeras semanas después de haber retirado el tratamiento.</p> <p>Con la inhalación de dosis elevadas se han observado casos de neumonitis por hipersensibilidad</p>



<b>TIGECICLINA</b>	
<b>Categoría AWaRe</b>	<b>Reserva</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	<p>Se une a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias (concretamente al ARNr 16S) y bloquea la unión del aminoacil ARNt al sitio aceptor (A) en el complejo ARNm-ribosoma. Tigeciclina tiene una afinidad por el lugar de unión al ribosoma, 5 veces superior a la de minociclina. Tigeciclina es activa frente a cepas que se han hecho resistentes a otras tetraciclinas (incluida la minociclina) por la presencia de proteínas que impiden la unión al ribosoma o por la existencia de bombas de eflujo. Tiene actividad bacteriostática, tiempo-dependiente y efecto postantibiótico</p>
<b>Mecanismo de resistencia</b>	<p>El desarrollo de resistencia se ha observado en particular en <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter spp</i> y <i>Bacteroides fragilis</i>. Se produce por la aparición de mutaciones en las proteínas Tet (mutaciones en Tet (X), Tet (A), Tet (k), y/o Tet (M)) y/o por la sobreexpresión de bombas de eflujo codificadas por cromosomas (Bombas de tipo RND (resistencia-Nodulación-División) como AdeABC, AdeFGH, AdeIJK, MexXY, AcrAB).</p>
<b>Espectro de actividad</b>	<p><b>Gram positivos:</b> Es activa frente a <i>Staphylococcus spp</i> sensibles o no a meticilina (CIM<sub>90</sub> &lt; 0,5 mg/L), <i>Enterococcus spp</i> resistentes o no a vancomicina (CIM<sub>90</sub> 0,25 mg/L), <i>S. pneumoniae</i> sensibles o no a penicilina y <i>Streptococcus spp</i> (CIM<sub>90</sub> = 0,12 mg/L). Activa frente a <i>Listeria</i> CIM<sub>90</sub> = 0,125 mg/L y <i>Corynebacterium</i> CIM<sub>90</sub> = 0,5 mg/L. La CIM frente a <i>Nocardia spp</i> es de 4 mg/L (actividad inferior a la de minociclina).</p> <p><b>Gram negativos:</b> Es activa frente a Enterobacterales excepto <i>Proteus spp</i>, <i>Providencia</i> y <i>Morganella</i> y cerca del 50% de <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i> y <i>Serratia spp</i>. <i>Haemophilus</i>, <i>Moraxella</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Brucella melitensis</i> y <i>Pasteurella multocida</i> son sensibles. <i>Legionella pneumophila</i> es moderadamente sensible. Entre los bacilos gramnegativos no fermentadores es activa frente a un buen número de <i>Acinetobacter</i> y <i>Stenotrophomonas spp</i> (CIM<sub>90</sub> 2 mg/L). <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Burkholderia cepacia</i> son resistentes.</p> <p><b>Anaerobios:</b> Es activa frente a <i>Clostridium perfringens</i>, <i>C. difficile</i>, <i>Anaerococcus</i>, <i>Fingoldia</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Actinomyces</i> y <i>Peptostreptococcus spp</i>. <i>Fusobacterium</i> y <i>Prevotella spp</i> y muchas cepas de <i>Eikenella corrodens</i> son sensibles. <i>Bacteroides fragilis</i> es a menudo resistente (CIM<sub>90</sub> 8 mg/L).</p>
	<b>Otros microorganismos:</b>



	<p>Es activa frente a Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae y M. hominis. Ureaplasma urealyticum es resistente. Borrelia burgdorferi, Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii y Orientia tsutsugamushi son sensibles, M. tuberculosis, y las micobacterias de crecimiento rápido (M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum) suelen ser sensibles (CIM &lt; = 2 mg/L). Las micobacterias de crecimiento lento son resistentes. Acanthamoeba castellanii es sensible.</p>
<p><b>Parámetros farmacocinéticos</b></p>	<p><b>Actividad bacteriostática, tiempo-dependiente y ABC/CIM</b>  <b>T1/2:</b> 40 h (en la IRG: probablemente la misma).  <b>Fijación a proteínas:</b> 71-89%. El porcentaje de fármaco unido a proteínas disminuye, con el aumento de la concentración sérica  <b>Vd:</b> 7L/kg  <b>Metabolismo:</b> Hepático (glucuronidación).  <b>Excreción:</b> Renal 30% (5% como metabolitos glucuronoconjugados. y el resto inmodificado); biliar, 60% (5-20% en forma de metabolitos glucuronoconjugados y el resto inmodificado).  <b>Difusión SNC:</b> ABC en LCR 15% del ABC en suero.  Concentración intracelular: Concentración en el líquido de revestimiento alveolar y especialmente en los macrófagos alveolares superior a la concentración de fármaco libre en suero (concentración en el citoplasma celular &gt;= 10 veces superior a la sérica).  <b>FC/FD:</b> Eficacia clínica óptima si <math>ABC_{24}/CIM \geq 15-20</math>. Para evitar la selección de mutantes resistentes <math>ABC_{24}/CIM &gt; =50</math>.</p>
<p><b>Dosis</b></p>	<p>No se recomienda en menores de 8 años  8 a 11 años: 1,2-2 mg/kg/12h EV (máximo 50 mg/dosis)  &gt; 12 años: como en el adulto. (Dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg/12 h EV administrados en 30-60 min. Considerar el empleo de una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg/12 h en caso de infección grave o producida por microorganismos (Acinetobacter baumannii resistente a carbapenem) con CIM = 1 mg/L.  Para la administración por vía EV: reconstituir con 5,3 mL de SF o SG5% (concentración de 1 mg/mL), diluir la dosis en 100 mL de SF o SG5% y administrar en 30-60 min.  <b>Insuficiencia Renal sin cambios</b>  Insuficiencia hepática: Child-Pugh A-B: sin cambios. Child-Pugh C: 25 mg/12 h (dosis de mantenimiento). Dado que la mayor parte del fármaco se elimina por el hígado, es aconsejable evitar su empleo en caso de insuficiencia hepática grave, hasta disponer de mayor información.</p>
<p><b>Interacciones</b></p>	<p>Los inhibidores de la bomba de protones pueden antagonizar in vitro la actividad intrínseca de tigeciclina (antagonismo concentración dependiente). Sólo pantoprazol, con la dosis habitual, puede alcanzar una concentración sérica capaz de inhibir moderadamente la actividad de tigeciclina.</p>



	Tigeciclina puede potenciar la actividad de claritromicina frente a <i>M. avium</i> .
<b>Efectos secundarios</b>	<p>Náuseas y vómitos en un 20% de pacientes. No mejoran aumentando el tiempo de infusión. Diarrea, dolor abdominal, cefalea.</p> <p>Alteración leve o moderada de la función hepática (10%), aumento de transaminasas y de FA, patrón de colestasis. Pancreatitis. Posible disminución de la concentración plasmática de fibrinógeno y aumento del INR (riesgo de sangrado), cuando se emplean dosis altas y/o tratamientos prolongados. Tromboflebitis. Acidosis metabólica aguda asociada a disfunción mitocondrial. Pustulosis exantemática generalizada aguda. Síndrome de Steven-Johnson.</p>



## VII. RESPONSABILIDADES (10)

Responsable	Responsabilidad
Unidad Funcional PROA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dirige y evalúa los mecanismos establecidos de control y evaluación para el adecuado uso de ATM (Antimicrobianos) de reserva</li> <li>• Realiza monitoreo del proceso de autorización de los ATM de reserva en coordinación con el médico evaluador</li> <li>• Analiza la información en relación al uso de los ATM de reserva remitida por el servicio de Farmacia</li> </ul>
Médico evaluador	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El médico evaluador es responsable de la autorización del uso de ATM de reserva, y participa activamente en los procesos de evaluación de la utilización de ATM de reserva</li> <li>• Responsable de verificar el llenado adecuado y la firma del Formato de Justificación de Uso de Antimicrobianos de Vigilancia y reserva</li> </ul>
Servicio de Farmacia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementará el Sistema de Dispensación de Antimicrobianos de reserva autorizados por el médico evaluador</li> <li>• Consolida las solicitudes de prescripción de ATM de reserva</li> <li>• Garantiza el cumplimiento de las buenas prácticas de dispensación de los ATM de reserva</li> <li>• Brinda seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes con ATM de reserva con la finalidad de prevenir y resolver problemas relacionados al medicamento</li> <li>• Es responsable de la generación y manejo de información en relación al uso de los ATM de reserva debiendo remitir informe a la Unidad Funcional PROA</li> </ul>
Comité Farmacoterapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recopila y valida todas las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos asociadas a los ATM de reserva</li> </ul>
Servicio de Microbiología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proveer información rápida y confiable , acerca de la susceptibilidad de los microorganismos para apoyar las decisiones clínicas, particularmente para ayudar a decidir terapia empírica, estar vigilantes en los brotes hospitalarios para evitar la diseminación de mecanismos de resistencia</li> </ul>



VIII. ANEXOS

ANEXO 8.1: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El/los elaborador(es), el/los revisor(es) y el/los Jefe(s) declaran no tener ningún conflicto de interés potencial con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de la Guía Técnica: *(nombre de la guía técnica)*

ELABORADO POR:

Jorge Luis Candela Herrera

Firma y Sello:

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
M.C. JORGE LUIS CANDELA HERRERA  
Infectología Pediátrica  
Programa de Optimización de Antimicrobianos  
C.M.P. 19793 R.N.E. 10622 / 26576

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

LIC. MARIA DEL CARMEN QUISPE MANCO  
TECNOLOGO MEDICO  
C.T.M.P. 2859

Fecha, hora y lugar: 03-10-2024 10:00am

REVISADO POR:

Firma y Sello:

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
SERVICIO DE FARMACIA  
D.F. MARITZA VILLALBA  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
SERVICIO DE FARMACIA

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DRA. LUISA VERONICA FARRONAY LIZA  
Medico Asistente del Servicio de Infectología  
CMP: 42634 RNE: 26365

Fecha, hora y lugar: 03-10-2024 10:00am

APROBADO POR:

Jefe de Departamento:

Lucy Nancy Olivares Marcos

Jefe de Servicio:

Firmas y Sellos:

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
Dra. LUCY NANCY OLIVARES MARCOS  
Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención  
Especializada en Medicina del Niño y del Adolescente  
C.M.P. 19432 R.N.E. 011755 - 033670



**ANEXO 8.2: INSUMOS, EQUIPOS BIOMÉDICOS Y/O MEDICAMENTOS UTILIZADOS:**

**Instrucción:** detallar de manera ordenada en el cuadro las características de los medicamentos con D.C.I. (Denominación Común Internacional), concentración, forma farmacéutica, presentación y dosis.

N°	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Presentación	Dosis
1	Cefepima	1 GR	inyectable		100-150 mg/Kg/día en 3 dosis EV
2	Ertapenem	1 GR	inyectable		Niños < 3 meses, no recomendación Niños > 3 meses- 12 años: 15mg/Kg/12 h (máx 1 gr/día) Niños= > 13 años: 1 gr/24 h
3	Meropenem	500mg	Inyectable	Vial x 10 unidad	>= 1 m: 40 mg/Kg/dosis EV cada 8 horas (infusión en 3 horas) (máx. 2 gr/ dosis) < 1 m: dosis de acuerdo a edad gestacional, edad post natal y peso
4	Colistina (como colistimetato de sodio)	150mg	inyectable	vial x 1 unidad	1 millón de UI = 80 mg de colistimetato de sodio Dosis general (colistina base activa): 2.5 a 5 mg/Kg/día dividido cada 12 horas (máximo 150 mg/dosis) Dosis de carga: como los niveles terapéuticos se alcanzan



					transcurridos 2 a 3 días del inicio de la administración del fármaco, resulta imprescindible administrar una dosis de carga. La dosis de carga calculada con colistina base activa (CBA) debe realizarse siempre independientemente de la función renal a 5 mg/Kg de colistina en base al peso ideal(máximo 300 mg)
5	Ceftazidima + Avibactam	2Gr+0.5Gr	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Vial x 10 unidad	6m – 18 años: 50 mg/Kg de ceftazidima EV cada 8 horas (infusión de 2 horas) (máx. 2 gr/ dosis) 3m a 6m: 40 mg/Kg de ceftazidima cada 8 horas Considerar infusión de 3 horas en infecciones severas
6	Aztreonam	1 Gr	inyectable		30-50 mg/Kg/6-8 horas EV
7	Tigeciclina	50mg	liofilizado para solución inyectable	caja vial x 1 unid.	No se recomienda en menores de 8 años 8 a 11 años: 1,2-2 mg/kg/12h EV

Directiva Sanitaria: Uso de antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por Enterobacterias Resistentes a Cefalosporinas de Tercera generación y carbapenems



					(máximo 50 mg/dosis) > 12 años: como en el adulto. (Dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg/12 h EV administrados en 30-60 min. Considerar el empleo de una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg/12 h en caso de infección grave o producida por microorganismos (Acinetobacter baumannii resistente a carbapenem) con CIM = 1 mg/L.
--	--	--	--	--	--



ANEXO 8.3: JUSTIFICACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA



Ministerio de Salud

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA



FORMATO DE JUSTIFICACIÓN DE USO ANTIMICROBIANO DE VIGILANCIA Y RESERVA

SERVIDIO SOLICITANTE		FECHA:		HORA:	
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		NOMBRES	
EDAD:		PESO		TALLA	
SEXO: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>				HC	
				CAMA:	
MOTIVO DE USO DE ANTIMICROBIANO		COMORBILIDAD		Dispositivo Médico	
Tratamiento: <input type="checkbox"/> Profilaxis <input type="checkbox"/> Empírico <input type="checkbox"/> Confirmación microbiológica: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Inicio de tratamiento <input type="checkbox"/> Continuación de tratamiento <input type="checkbox"/> Resultado microbiológico <input type="checkbox"/> Rotación de antibióticos <input type="checkbox"/> Profilaxis antimicrobiana <input type="checkbox"/> Reacción adversa a medicamento <input type="checkbox"/> Desescalación <input type="checkbox"/> Rotación a vía oral		<input type="checkbox"/> Cardíaca <input type="checkbox"/> Broncopulmonar <input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Hepática <input type="checkbox"/> Neurológica <input type="checkbox"/> VIH/SIDA <input type="checkbox"/> Inmunocomprometido <input type="checkbox"/> Oncológico <input type="checkbox"/> Otro:		<input type="checkbox"/> VM <input type="checkbox"/> CVC <input type="checkbox"/> CLP <input type="checkbox"/> Derivación SNC <input type="checkbox"/> Catéter peritoneal <input type="checkbox"/> Otros	
DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN A TRATAR					
Cultivo: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Fecha: _____ Muestra: Sangre <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> Heces <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otros: _____					
AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> En Proceso <input type="checkbox"/> Agente: _____					
FENOTIPO DE RESISTENCIA: <input type="checkbox"/> AmpR <input type="checkbox"/> MecA <input type="checkbox"/> BLEE <input type="checkbox"/> AcacR <input type="checkbox"/> Carbapenemasa <input type="checkbox"/> NDM <input type="checkbox"/> Otros: _____					

ANTIMICROBIANO:	Considerar edad, peso, SC, función renal y hepática, estado inmunológico, sitio de infección, severidad, comorbilidad, agente etiológico y patrón de susceptibilidad			
	DOSIS(mg/kg/día)	INTERVALO(horas)	VIA	DURACION (días)

Firma y Sello de Médico Solicitante

MEDICO EVALUADOR: JEFE DE SERVICIO <input type="checkbox"/>	MEDICO DE INFECTOLOGIA <input type="checkbox"/>
AUTORIZACION: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
OBSERVACIONES:	
Firma y sello de Médico Evaluador	

Directiva Sanitaria: Uso de antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por Enterobacterias Resistentes a Cefalosporinas de Tercera generación y carbapenems



Medico Evaluador	Antimicrobiano
Médico asistente del Servicio de Infectología	Cefepima
	Ertapenem
	Meropenem
	Colistina
	Ceftazidima avibactam
	Astreonam
	Tigeciclina



## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennett J. E., Dolin R., Blaser, M. J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition. United States: Elsevier; 2019.
2. Hooper D. Extended-spectrum beta-lactamases [Internet]. UpToDate; [Última Actualización 08 de Marzo 2024; Revisado Abril 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-beta-lactamases?search=Hooper%20D%2C%20Extended-spectrum%20beta-lactamases.%20&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E86&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-beta-lactamases?search=Hooper%20D%2C%20Extended-spectrum%20beta-lactamases.%20&source=search_result&selectedTitle=1%7E86&usage_type=default&display_rank=1).
3. Quale J, Spelman D. Carbapenem-resistant E. coli, K. pneumoniae, and other Enterobacteriales (CRE) [internet]. UpToDate; [Última Actualización 19 de Abril de 2024; Revisado Abril 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/carbapenem-resistant-e-coli-k-pneumoniae-and-other-enterobacteriales-cre?search=Carbapenem-resistant%20E.%20coli%2C%20K.%20pneumoniae%2C%20and%20oth&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/carbapenem-resistant-e-coli-k-pneumoniae-and-other-enterobacteriales-cre?search=Carbapenem-resistant%20E.%20coli%2C%20K.%20pneumoniae%2C%20and%20oth&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1).
4. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2023 Jul 18;ciad428. doi: 10.1093/cid/ciad428. Epub ahead of print. PMID: 37463564.
5. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923128.
6. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, Grau S, Gutiérrez-Gutiérrez B, Larrosa N, Machuca I, Martínez Martínez L, Montero MM, Morte-Romea E, Oliver A, Paño-Pardo JR, Sorlí L. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2023 Jun-Jul;41(6):360-370. doi: 10.1016/j.eimce.2022.06.014. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36522272.
7. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, Giacobbe DR, Viscoli C, Giamarellou H, Karaiskos I, Kaye D, Mouton JW, Tam VH, Thamlikitkul V, Wunderink RG, Li J, Nation RL, Kaye KS. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. 2019 Jan;39(1):10-39. doi: 10.1002/phar.2209. PMID: 30710469; PMCID: PMC7437259.



8. Organización Mundial de la Salud. Guías AwaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos. [Internet]. OMS; [2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1>.
9. Soriano Viladomiu A, Mensa Pueyo J, López Suñé E, Zboromyrska Y, Llinares Mondejar P, Barberán López J. Guía de terapéutica antimicrobiana: 2022: Mensa Gatell. Barcelona: Editorial Antares; 2022.
10. Ministerio de Salud. NTS N°184 -MINSA/DIGEMID- 2022. Norma Técnica de Salud para la Implementación del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos a Nivel Hospitalario. [Internet], [Última Actualización: 2022]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2878122/NTS%20N%C2%BA%20184-MINSA/DIGEMID-2022.pdf>