



Nº 390 -2024-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 18 de Octubre de 2024

Visto, el expediente con Registro DG-017058-2024, que contiene el Memorando Nº 811-2024-DG/INSN, con el cual se hace llegar el documento técnico "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS", 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;

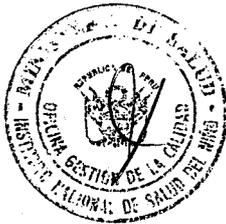
Que, los literales c) y d) del Artículo 12º del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad 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 Nº583-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 ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Que, con Memorando Nº 811-2024-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 ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS", 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 ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño, que consta de 34 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 ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS", en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
[Signature]
M.C. CARLOS URBANO DURAND
DIRECTOR GENERAL
C.M.P. 18710 - R.N.E. 18686



**CLUD/REK
DISTRIBUCIÓN:**

- DG
- DEIDAEMNA
- OEI
- OGC
- INTERESADOS



**Directiva Sanitaria:
Uso de Antimicrobianos de
Reserva para el Tratamiento de
Infecciones por *Acinetobacter
baumannii* resistente a
carbapenémicos**

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

Julio 2024



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

**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 - INSN

Revisores:

Oficina de Gestión de la Calidad - INSN

Servicio de Infectología - INSN

Servicio de Farmacia - INSN

Servicio de Microbiología - INSN



ÍNDICE

I. FINALIDAD:	3
II. OBJETIVOS:	3
III. ÁMBITO DE APLICACIÓN:	3
IV. BASE LEGAL:	3
V. CONSIDERACIONES GENERALES	4
5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS.....	4
5.2 ETIOLOGÍA.....	5
5.3 FISIOPATOLOGÍA	6
5.4 EPIDEMIOLOGÍA	8
5.5 FACTORES DE RIESGO	9
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS :	9
6.1 CUADRO CLÍNICO.....	9
6.2 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO.....	12
VII. RESPONSABILIDADES	26
VIII. ANEXOS	27
ANEXO 8.1: DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	27
ANEXO 8.2: INSUMOS, EQUIPOS BIOMÉDICOS Y/O MEDICAMENTOS UTILIZADOS:.....	28
ANEXO 8.3:JUSTIFICACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS DE VIGILANCIA Y RESERVA.....	30
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32



I. FINALIDAD:

Contribuir al uso óptimo de antimicrobianos de reserva en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes

II. OBJETIVOS:

Estandarizar el uso de antimicrobianos de reserva en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes basados en la evidencia científica disponible

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN:

Esta directiva es de aplicación obligatoria en los servicios de áreas críticas y hospitalización 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".



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

- 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 conducto

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

- ***Acinetobacter***: es un cocobacilo gramnegativo que ha surgido de un organismo de patogenicidad cuestionable a un agente infeccioso de importancia para los hospitales de todo el mundo. El organismo tiene la capacidad de acumular diversos mecanismos de resistencia, lo que lleva a la aparición de cepas resistentes a todos los antibióticos disponibles comercialmente
- ***Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples fármacos (Ab-MDR)**: el aislado no es sensible a al menos un agente de tres o más grupos de antibióticos (es decir, cefalosporinas de tercera o cuarta generación, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam)



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

- ***Acinetobacter baumannii* extensamente resistente a los medicamentos (Ab-XDR):** el aislado no es sensible a al menos un agente en todas las clases de antibióticos excepto dos o menos
- ***Acinetobacter baumannii* Resistente a carbapenemes (Ab-RC):** El *Acinetobacter baumannii* aislado no es sensible a al menos un carbapenem antipseudomonas. El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) ha emitido las siguientes definiciones de concentración inhibitoria mínima (CIM) para la susceptibilidad y resistencia a la carbapenemes:
 - Imipenem Resistente: ≥ 16 mg/L
 - Meropenem Resistente: ≥ 16 mg/L
- **Colonización:** Identificación en cultivos de sitios no estériles. *Acinetobacter* frecuentemente causa 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, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo) debe interpretarse como una infección verdadera en pacientes con manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio o imágenes compatibles con infección
- **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.
- **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:(1)

El género *Acinetobacter* comprende cocobacilos gramnegativos que no son móviles, estrictamente aeróbicos, catalasa positivos y oxidasa negativos. Anteriormente había abarcado una colección heterogénea de bacilos gramnegativos no pigmentados, oxidasa positivos y oxidasa negativos.

Acinetobacter se aísla fácilmente en cultivos estándar, aunque la identificación puede retrasarse porque es relativamente no reactivo en muchas pruebas bioquímicas utilizadas comúnmente para diferenciar entre bacilos gramnegativos. Las especies de *Acinetobacter* aparecen como bacilos gramnegativos anchos y cortos en la fase de crecimiento rápido, pero asumen una forma más coco bacilar en la fase estacionaria. Son indol negativos y no fermentan la glucosa ni reducen el nitrato.



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

Se han identificado más de 30 especies diferentes pertenecientes al género *Acinetobacter*. La mayoría de estas especies son organismos ambientales y no se han asociado con enfermedades humanas. *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* y *A. lwoffii* son las especies reportadas con mayor frecuencia en la literatura clínica.

Acinetobacter baumannii (genoespecie 2 del complejo ACB) es la más resistente de las genoespecies y tiene la mayor importancia clínica. Este patógeno es la especie aislada con mayor frecuencia (>90% de los aislamientos de *Acinetobacter spp*) y generalmente se asocia con brotes en el ámbito hospitalario. Se caracteriza por su resistencia a factores ambientales hostiles, una propiedad que permite a dichos organismos propagarse rápidamente y desarrollar resistencia a todos los antimicrobianos convencionales.

Otras especies que se han asociado con enfermedades incluyen *A. johnsonii*, *A. lwoffii* y *A. calcoaceticus subsp anitratus*. Más recientemente, *A. junii* ha sido descrito como un patógeno oportunista en el contexto de una terapia antimicrobiana previa, procedimientos invasivos y tumores malignos.

5.3 FISIOPATOLOGÍA (1)

Hasta ahora se han descrito cinco mecanismos patogénicos principales:

- Formación de biopelículas: la colonización de las superficies ambientales se promueve mediante la adhesión a través de Pili y la posterior formación de biopelículas. La proteína asociada a biopelículas (Bap) es necesaria para el mantenimiento y la maduración de las biopelículas. Bap también es importante para la colonización, ya que facilita la adherencia a las células.

Las cepas con alta producción de biopelículas son menos sensibles a la desecación en comparación a las cepas con baja producción de biopelículas. Por lo tanto, la producción de biopelículas parece fundamental para la capacidad, bien establecida, de *Acinetobacter* para sobrevivir en condiciones adversas.

- Proteína A de la membrana externa (OmpA): la producción de OmpA es esencial para producir una biopelícula intacta. También es esencial para la adherencia a las células epiteliales. Induce la apoptosis celular al ingresar a la célula y estimular la liberación de citocromo c y del factor inductor de apoptosis. OmpA también ayuda a unirse al factor H, que es un inhibidor de la vía alternativa del complemento.
- Cápsula K1: aproximadamente un tercio de las cepas producen una cápsula de polisacárido que funciona con el liposacárido de la pared celular para prevenir la activación del complemento. La cápsula también puede retrasar la fagocitosis.
- Sistema de adquisición de hierro mediado por sideróforos: *Acinetobacter* puede sobrevivir en condiciones de deficiencia de hierro durante largos períodos de tiempo. Esto se debe a su "acinetobactina", un sideróforo catecol que puede secuestrar hierro del huésped.



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

- Fimbrias: como se mencionó anteriormente, las fimbrias ayudan a unir el organismo a las superficies del medio ambiente. También ayudan a colonizar superficies bióticas, como las células epiteliales bronquiales.

5.3.1 Mecanismo de resistencia: (1)

Las especies de *Acinetobacter* son capaces de acumular múltiples genes de resistencia a los antibióticos, lo que lleva al desarrollo de cepas multirresistentes o ampliamente resistentes a los medicamentos. Los mecanismos de resistencia expresados con frecuencia en cepas nosocomiales de *Acinetobacter* incluyen beta-lactamasas, alteraciones en los canales de la pared celular (porinas) y bombas de eflujo:

- Las beta-lactamasas AmpC son cefalosporinasas codificadas cromosómicamente intrínsecas a toda la *A. baumannii*. Habitualmente, dichas betalactamasas tienen un bajo nivel de expresión que no provoca resistencia clínicamente apreciable. Sin embargo, la adición de una secuencia de inserción del promotor ISAb1 junto al gen AmpC aumenta la producción de beta-lactamasa, provocando resistencia a las cefalosporinas.
- Otro mecanismo de resistencia intrínseco en *A. baumannii* es la presencia de la oxacilinasasa OXA51, cuya expresión basal hidroliza débilmente penicilinas y carbapenémicos; su sobreexpresión también es mediada por la secuencia de inserción ISAb1 en un mecanismo similar a la AmpC cromosómica.
- El mecanismo de resistencia clínica más preocupante ha sido la adquisición de beta-lactamasas en *Acinetobacter*, incluidas serina y metalo-betalactamasas, que confieren resistencia a los carbapenémicos. El transporte adquirido de beta-lactamasas de espectro extendido ocurre en *Acinetobacter*, pero no está tan extendido como en *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*.
- Los canales de porinas en *A. baumannii* están mal caracterizados; Se sabe que la expresión reducida o las mutaciones de las proteínas porinas bacterianas pueden dificultar el paso de los antibióticos betalactámicos al espacio periplásmico, lo que provoca resistencia a los antibióticos.
- La sobreexpresión de bombas de eflujo bacterianas puede disminuir la concentración de antibióticos betalactámicos en el espacio periplásmico. Para provocar resistencia clínica en *Acinetobacter*, las bombas de eflujo suelen actuar en asociación con la sobreexpresión de beta-lactamasas o carbapenemasas tipo AmpC. Las bombas de expulsión pueden eliminar los antibióticos betalactámicos, así como las quinolonas, las tetraciclinas, el cloranfenicol y la tigeciclina.
- *A. baumannii* puede volverse resistente a las quinolonas a través de mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* y puede volverse resistente a los aminoglucósidos mediante la expresión de enzimas modificadoras de aminoglucósidos.



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

- El mecanismo de resistencia de *Acinetobacter* a la colistina parece estar asociado con una mutación en los genes que codifican las proteínas PmrA y B; Aún quedan por determinar factores regulatorios adicionales.

La heterorresistencia, caracterizada por subpoblaciones resistentes dentro de una sola cepa, se ha descrito en cepas de *Acinetobacter*.

5.4 EPIDEMIOLOGÍA : (1)

A nivel mundial, las cepas resistentes se han convertido en causas cada vez más comunes de infecciones nosocomiales desde la década de 1980. En un informe de 2009 de datos de vigilancia de más de 100 centros en todo el mundo, el 61 % de los aislados de *Acinetobacter* eran resistentes a la Ceftazidima y el 67 % eran resistentes a la Ciprofloxacina. Estos resultados son significativamente peores que los publicados en 2007 a partir del mismo sistema de informes (34% y 40% de resistencia, respectivamente). La resistencia a carbapenems y tobramicina también aumentó (del 10 % al 54% para los carbapenémicos y del 8 % al 41 % para la tobramicina).

Un análisis global más reciente de más de 4300 aislamientos de *A. baumannii* identificados entre 2016 y 2018 encontró una variación regional significativa en las tasas de resistencia]. La resistencia global general al Meropenem fue del 67 %, con la tasa más alta (83 %) en la región de África y Medio Oriente. Se observó una variación similar para la Levofloxacina y la Amikacina para las cuales las tasas de resistencia global fueron del 71% y el 57 %, respectivamente, con las tasas de resistencia más altas para la Levofloxacina encontradas en África/Oriente Medio (85 %) y en América Latina para la Amikacina (72%). América del Norte fue la única región con tasas de resistencia inferiores al 50 % para Meropenem (36 %), levofloxacina (45 %) y amikacina (22 %). La resistencia a la Colistina estuvo por debajo del 7 % en todas las regiones del mundo.

En los Estados Unidos, la aparición de resistencia entre las cepas de *Acinetobacter* también ha sido demostrada por el análisis de "The Surveillance Network", una base de datos electrónica de vigilancia pasiva que recopila información de laboratorios clínicos en dicho país . La resistencia a múltiples medicamentos, definida como la falta de susceptibilidad a al menos un agente en tres o más grupos de antibióticos (excluyendo las fluoroquinolonas), aumentó del 21 % entre 2003 y 2005 al 35 % entre 2009 y 2012]. La resistencia a los carbapenémicos se duplicó durante este tiempo, del 21 % al 48 %.

La creciente prevalencia de resistencia a los antimicrobianos entre los aislados de *A. baumannii* ha influido en la epidemiología de las infecciones graves adquiridas en hospitales. En una revisión sistemática, *A. baumannii* resistente a carbapenémicos y multiresistente representó el 65% y el 59 %, respectivamente, de todas las infecciones adquiridas en hospitales entre pacientes de unidades de cuidados intensivos en el sudeste asiático. En algunos países de la Liga Árabe, *A. baumannii* multiresistente es la causa más común de neumonía asociada a ventilador.

Localmente en el INSN, reportes del Servicio Microbiología al 2023, describen perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en paciente hospitalizados, en los cuales se identificó la presencia de *A.baumanii*.



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

Tabla 1 Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en pacientes hospitalizados con sospecha de infección,

Microorganismo	Nº	TZP %S	CAZ %S	FEP %S	IPM %S	MEM %S	AMK %S	CIP %S	COL %S
<i>Acinetobacter baumannii</i>	57	38	42	42	47	43	82	43	100

TZP: Piperacilina/tazobactam, CAZ: Ceftazidima, FEP: Cefepime, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AMK: Amikacina, CIP: Ciprofloxacino, COL: Colistina.

Fuente: Mapa Microbiológico/ Servicio de Microbiología INSN Breña 2023

De la misma manera, se cuenta con información respecto a tipos de Carbapenemasas detectadas en aislamientos de *Acinetobacter baumannii*

Microorganismo	Nº aislamiento	(%)	Carbapenemasa	MBL	Serina
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	28	6	5	

Fuente: Mapa Microbiológico/ Servicio de Microbiología INSN Breña 2023

5.5 FACTORES DE RIESGO (1)

Los factores de riesgo independientes para la colonización o infección con cepas resistentes de *Acinetobacter* incluyen los siguientes:

- Colonización previa con *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA)
- Uso previo de betalactámicos, particularmente carbapenemes
- Uso previo de fluoroquinolonas
- Estado postrado en cama
- Ingreso actual o previo a la unidad de cuidados intensivos
- Presencia de un catéter venoso central.
- Cirugía reciente
- Ventilación mecánica
- Hemodiálisis
- Malignidad
- Terapia con glucocorticoide

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS :

6.1 CUADRO CLÍNICO : (1)

- **Neumonía adquirida en el hospital:** La neumonía por *Acinetobacter* ocurre predominantemente en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) que requieren ventilación mecánica y tiende a caracterizarse por un inicio tardío. Otras manifestaciones clínicas de la neumonía por *Acinetobacter* son similares a las informadas para la neumonía adquirida en el hospital en general.



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

La mayoría de los casos de neumonía nosocomial por *Acinetobacter* ocurren en pacientes previamente colonizados. La verdadera neumonía por *Acinetobacter* debe distinguirse de la colonización de las vías respiratorias en pacientes con ventilación mecánica.

La neumonía nosocomial secundaria a *Acinetobacter* se asocia con aislamientos multirresistentes y con tasas de mortalidad del 35% al 70 %, aunque la mortalidad atribuible es difícil de determinar ya que la mayoría de los pacientes tienen condiciones concurrentes que ponen en peligro la vida.

Las condiciones coexistentes parecen ser un factor predictivo importante del resultado. Un estudio observó una mayor mortalidad entre los pacientes con infección por *Acinetobacter* multirresistente que entre los pacientes con infección por cepas susceptibles de *Acinetobacter* o pacientes no infectados; Sin embargo, cuando se consideraron la gravedad de la enfermedad y las enfermedades subyacentes, la principal diferencia fue que los pacientes con infección multirresistente tuvieron estancias hospitalarias y en la UCI más largas.

En general, los hemocultivos positivos y los signos de sepsis suelen presagiar un mal pronóstico.

- **Bacteriemia:** *Acinetobacter* representa del 1,5% al 2,4 % de las infecciones del torrente sanguíneo nosocomiales. Las fuentes más frecuentes de bacteriemia por *Acinetobacter* son los catéteres vasculares y el tracto respiratorio. Los sitios primarios menos comunes incluyen las heridas y el tracto urinario.

En un estudio, aproximadamente el 36 % de 111 casos de infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* eran polimicrobianas e incluían flora cutánea, lo que sugiere que algunos aislados de sangre representaban contaminación de la piel o del medio ambiente.

Los factores de riesgo para la infección del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* incluyen cuidados intensivos, ventilación mecánica, cirugía previa, uso previo de antibióticos de amplio espectro, inmunosupresión, traumatismos, quemaduras, tumores malignos, catéteres venosos centrales, procedimientos invasivos y estancia hospitalaria prolongada.

El shock séptico se desarrolla hasta en un tercio de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter*; la mortalidad oscila entre el 20 % y el 60 %, aunque la mortalidad atribuible a la bacteriemia en sí es difícil de determinar en el contexto de múltiples comorbilidades. La bacteriemia asociada con la neumonía por *Acinetobacter* se asocia con una mayor mortalidad que la bacteriemia asociada con la infección del catéter (39 % versus 4 %, respectivamente). Además, la resistencia a múltiples fármacos y la ventilación mecánica se han asociado con la mortalidad a los 30 días en pacientes con bacteriemia por *A. baumannii*.

Otras manifestaciones clínicas de la infección del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* son similares a las informadas para la bacteriemia por bacilos gramnegativos en general.



- **Endocarditis infecciosa:** *Acinetobacter spp* es una causa rara de endocarditis infecciosa en válvulas cardíacas nativas y protésicas. En un estudio de 171 pacientes con endocarditis de válvula cardíaca protésica resultante de bacteriemia nosocomial, dos casos fueron atribuibles a *Acinetobacter*. La endocarditis por *Acinetobacter* se caracteriza típicamente por un inicio agudo con un curso agresivo. La mortalidad tiende a ser mayor en el contexto de endocarditis de válvula nativa que de endocarditis de válvula protésica, probablemente debido al bajo índice de sospecha que conduce a un retraso en el tratamiento en tales casos.
- **Infecciones del Sistema Nervioso Central:** *Acinetobacter* es una causa poco frecuente de meningitis nosocomial. Los factores de riesgo incluyen procedimientos neuroquirúrgicos, fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR), tratamiento antibiótico previo y hemorragia intracraneal. Se han informado brotes nosocomiales de meningitis por *Acinetobacter* en asociación con la administración intratecal de metotrexato contaminado y con equipos de succión contaminados en una unidad neuroquirúrgica. La mortalidad oscila entre el 20 y el 30 por ciento; Los déficits neurológicos en los pacientes supervivientes pueden ser graves.

La mayoría de los pacientes con meningitis por *Acinetobacter* presentan fiebre, signos meníngeos y/o convulsiones. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar pleocitosis con predominio neutrofílico, concentración elevada de proteínas y una relación baja entre LCR y glucosa sérica. Otras manifestaciones clínicas de las infecciones del sistema nervioso central por *Acinetobacter* son similares a las informadas para la meningitis en general.

La contaminación de la piel con *Acinetobacter* puede confundirse con una infección verdadera. En un análisis retrospectivo de 54 pacientes con cultivos de LCR en los que se cultivaba *Acinetobacter*, el organismo se consideró clínicamente insignificante en 34 (63%). El aislamiento de *Acinetobacter* de múltiples muestras de LCR y los hallazgos clínicos y de laboratorio típicos de meningitis bacteriana fueron altamente sugestivos de una infección verdadera.

- **Infección del tracto urinario:** El tracto urinario puede colonizarse fácilmente con *Acinetobacter*, particularmente en el caso de catéteres urinarios permanentes; La incidencia de infección es baja. En una revisión de 5.000 infecciones del tracto urinario en unidades de cuidados intensivos médicos en los Estados Unidos, el 1,6 por ciento se debió a *Acinetobacter*; El 95 % de estas infecciones se asociaron con catéteres urinarios. Puede ocurrir una infección del tracto urinario adquirida en la comunidad, pero es poco común.

En ausencia de otros signos o síntomas de infección, el aislamiento de *Acinetobacter* puede atribuirse a la colonización.

- **Infección de la piel, los tejidos blandos y los huesos:** *Acinetobacter* puede contaminar las heridas quirúrgicas y traumáticas, lo que provoca una infección grave de los tejidos blandos que también puede progresar a osteomielitis. Las infecciones de heridas quirúrgicas por *Acinetobacter* frecuentemente se relacionan con la presencia de material protésico y generalmente requieren un desbridamiento extenso.



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

Acinetobacter rara vez se ha asociado con infecciones cutáneas adquiridas en la comunidad o en hospitales, como celulitis y foliculitis, así como con abscesos cutáneos y fascitis necrotizante. Las infecciones de heridas traumáticas debidas al complejo *Acinetobacter* multirresistente se reconocen cada vez más como lesiones posteriores a la guerra; La contaminación ambiental de los hospitales de campaña parece desempeñar un papel importante en estas infecciones.

La mayoría de las infecciones cutáneas por *Acinetobacter* comienzan con una solución de continuidad en la piel. La celulitis comienza como una placa edematosa bien delimitada con eritema, que a menudo tiene una apariencia de piel de naranja. Luego se transforma en una lesión similar a "papel de lija" caracterizada por numerosas vesículas que luego pueden evolucionar a ampollas con contenido hemorrágico

- Infecciones intraabdominales: La peritonitis por *Acinetobacter* se ha descrito en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Las manifestaciones más comunes son dolor abdominal y dializado turbio.
- **Otras infecciones:** *Acinetobacter* puede causar colonización o infección del tejido ocular. Se ha observado colonización en usuarios de lentes de contacto. La infección de estas estructuras pueden incluir úlceras corneales, endoftalmitis, celulitis periorbitaria e infección después de un traumatismo penetrante. En una serie que incluía 750 casos de úlceras corneales, *Acinetobacter* fue la tercera causa más común y representó el 7% de los casos. La mayoría de las infecciones ocurrieron después de la operación, generalmente después de una cirugía de cataratas u otras cirugías oculares.

Acinetobacter puede causar sinusitis nosocomial en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos; la ventilación mecánica es el factor predisponente más importante. La sinusitis por *Acinetobacter* se ha asociado con el desarrollo de neumonía, ya que los senos infectados sirven como reservorios para la diseminación al tracto respiratorio inferior.

6.2 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

En la actualidad no existe un régimen de antibiótico considerado estándar para las infecciones por AbRC con quien comparar para estimar la efectividad de varios regímenes de tratamiento. Estudios comparativos de eficacia robusta entre los agentes usados comúnmente son limitados. Los datos que soporten una priorización de agentes específicos con actividad frente Ab-RC o el beneficio aditivo de los regímenes combinados comúnmente usados para infecciones por Ab-RC aún son incompletos. Las recomendaciones de este documento se enfocan en el tratamiento de infecciones moderadas a severas por Ab-RC microbiológicamente confirmadas. (2,3)



6.2.1 Recomendaciones para el tratamiento de infecciones por Ab-RC: (3,4,5)

Se sugiere la terapia combinada con 2 agentes activos, siempre que sea posible, al menos hasta que se observe una mejoría clínica, debido a que no hay evidencia disponible que sustente el tratamiento con un solo agente

- **Ampicilina/sulbactam:** Se sugiere el uso de ampicilina/sulbactam a altas dosis (sulbactam en dosis diaria total 6 gr a 9 gr) en combinación con al menos otro agente sugerido para el tratamiento de infecciones por AbRC.

La actividad única de sulbactam ha sido observada in vitro, en modelos animales, y en datos de evolución clínica. Las altas dosis de ampicilina/sulbactam tienen el beneficio teórico de saturar las proteínas fijadoras a Penicilinas (PBP) blanco del sulbactam con altas dosis del mismo y a la potencial inexactitud de las pruebas de susceptibilidad para ampicilina/sulbactam en aislamientos de AbRC. Aun cuando el antibiograma muestre no susceptibilidad a ampicilina/sulbactam, altas dosis de ampicilina /sulbactam permanecen como una opción de tratamiento efectivo.

No se dispone de información de dosis máxima diaria de sulbactam en niños para el tratamiento de infecciones moderadas a severas por Ab-RC.

- **Colistina y Polimixina B:** Las polimixinas tiene una marcada actividad in vitro contra los aislamientos de Ab-RC, enfocándose la mayoría de los reportes en colistina. Debería preferirse el uso de polmixina B, si está disponible, debido a su mejor perfil farmacocinético comparado con colistina. Colistina es preferida para infecciones del tracto urinario por Ab-RC debido a que se convierte en su forma activa en el tracto urinario. El CLSI no ha determinado una categoría de susceptibilidad para las polimixinas contra *Acinetobacter baumannii*, el beneficio de las polimixinas disminuye cuando su CIMs > 2 mg/L.

No se recomienda la monoterapia con polimixinas por las siguientes razones: Primero, las concentraciones alcanzadas en suero con las dosis convencionales de polimixinas son variables. Segundo, las dosis requeridas para tratar infecciones sistémicas se acercan al rango de nefrotoxicidad. Tercero, la actividad de las polimixinas en el fluido de revestimiento epitelial pulmonar es sub óptima y generalmente no resulta en una adecuada muerte bacteriana en el pulmón. Finalmente, hay varios reportes de falla clínica y emergencia de resistencia durante la monoterapia con polimixinas.(6,7,8)

- **Minociclina:** Es un derivado de las tetraciclinas. Hay considerable experiencia clínica con el uso de minociclina desde su introducción en 1960. Está disponible en formulación oral y endovenoso. Estudios de vigilancia internacional sugieren que es activa contra aproximadamente 60% a 80% de aislamientos de Ab-RC.

Estudios farmacodinámicos sugieren que dosis altas de minociclina (700mg dosis de carga seguido de 350 mg cada 12 horas) podría ser más efectivo que la dosis estándar recomendada para el tratamiento de AbRC,



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

particularmente cuando se usa en combinación con dosis altas de ampicilina/sulbactam y polimixina B. Se requieren estudios clínicos que demuestren la seguridad y eficacia de estas dosis altas antes que se recomiende en la práctica.

A pesar de la limitación de datos disponibles, las guías de expertos y la Infectious Disease Society of America (IDSA 2023) consideran que la Minociclina es una opción razonable de tratamiento para las infecciones por Ab-RC (dosis 200mg cada 12 horas por vía endovenosa u oral).

- **Tigeciclina:** Es un derivado de la tetraciclina solo disponible en formulación para administración endovenosa. CLSI y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, de EE.UU (CDC), aún no han determinado criterios para la interpretación de la susceptibilidad de Ab-RC a la tigeciclina y no pueden usarse los criterios de la minociclina para predecir susceptibilidad a tigeciclina. Varios estudios observacionales y un meta-análisis de 15 estudios sugirieron que la monoterapia con tigeciclina está asociada con mayor mortalidad que una variedad de regímenes alternativos usados para el tratamiento de neumonía no exclusivamente limitada a Ab-RC. Investigaciones subsecuentes han sugerido que cuando se administra tigeciclina en altas dosis (dosis carga 200 mg seguido de 100 mg cada 12 horas endovenoso) no se evidencian diferencias en la mortalidad entre tigeciclina y los comparadores.

Las guías de expertos (Sociedad Americana de Infectología (IDSA) 2023 y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica SEIMC 2023) sugieren prescribir minociclina o tigeciclina en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de las infecciones por AbRC.

- **Cefiderocol:** Es el único nuevo agente betalactámico aprobado por la FDA con actividad in vitro contra aislamientos de Ab-RC. Estudios internacionales de vigilancia indican que aproximadamente 95% de los aislamientos Ab-RC son susceptibles a cefiderocol y usando el criterio de susceptibilidad del CLSI ≤ 4 mg/L. Un estudio que incluyó 54 pacientes con infecciones por Ab-RC identificó una mortalidad al final del estudio de 49% versus 18 % en el grupo de cefiderocol comparado con otras terapias alternativas respectivamente (la mayoría incluían regímenes combinados con polimixinas).

Combinando los resultados de datos pre-clínicos y clínicos, las guías de expertos (IDSA 2023, SEIMC 2023) sugieren que si se considera el tratamiento con cefiderocol para infecciones por Ab-RC debería usarse con precaución y como parte de una terapia combinada, para incrementar la probabilidad de incluir al menos un agente efectivo como parte del régimen.

La prescripción de cefiderocol debería limitarse al tratamiento de infecciones por Ab-RC refractarias a otros antibióticos o en casos de resistencia o intolerancia a otros agentes.



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

- **Otros antibióticos:** Estudios retrospectivos pequeños han evaluado el tratamiento con aminoglucósidos para infecciones causadas por Ab-RC pero sin datos concluyentes (no evidencia), al respecto.

Se sugiere la terapia combinada con 2 agentes activos, siempre que sea posible, al menos hasta que se observe una mejoría clínica, debido a que no hay evidencia disponible que sustente el tratamiento con un solo agente (3,4,5).

Duración de la terapia antibiótica: (3,4,5)

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) por un curso completo de tratamiento (contado desde la fecha de inicio de tratamiento con el antibiótico activo).

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

Antibióticos recomendados para infecciones moderadas a severas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes (Ab-RC)

Agente	Dosis	Comentario
Ampicilina-sulbactam	Adultos: Dosis diaria total de sulbactam: 6 a 9 gramos Estrategias potenciales de infusión: 9 gr de ampicilina-sulbactam (6 gr ampicilina+3 gr sulbactam), EV cada 8 horas en infusión de 4 horas 3 gr de ampicilina-sulbactam (2 gr ampicilina+1 gr sulbactam), EV cada 4 horas en infusión de 30 minutos	Pacientes pediátricos 200 a 400 mg/Kg/día basado en componente de ampicilina EV cada 6 horas Máximo 8 gr/día de ampicilina
Colistina	Dosis de carga: 5 mg/Kg colistina base (máx. 300 mg) EV, seguido de 2.5 mg/kg/dosis colistina base (máx. 150 mg) cada 12 horas EV	300 mg de colistina base es equivalente a 9 millones de unidades de colistina y 720 mg de colistemetato sódico
Tigeciclina	Edad >= 12 años: Dosis de carga 200 mg EV, seguido de 100 mg EV cada 12 horas Edad 8 – 11 años:	Restringido para niños > 8 años con infección si no hay otra alternativa antimicrobiana disponible



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

	3 mg/kg dosis de carga (máx. 200 mg), seguido 2 mg/kg/dosis (máx. 100 mg) cada 12 horas	
Minociclina	Adultos: 200 mg cada 12 horas vía EV o VO	No se recomienda en menores de 8 años < 45 Kg: 2 mg/Kg/12 h vía EV o VO (dosis máx. 200 mg) > 45 Kg: igual que adulto

6.2.2 Especificaciones Técnicas por Medicamento (9,10)

AMPICILINA/SULBACTAM		
Categoría AWaRe	Acceso	
Mecanismo de acción	de	Sulbactam bloquea transitoriamente la mayoría de B-lactamasas de clase A, incluyendo las BLEEs (tipo CTX-M, TEM, SHV) y evita la hidrólisis de la ampicilina. La betalactamasa permanece bloqueada el tiempo que ésta tarda en hidrolizar el sulbactam (inhibidor suicida). No inhibe a las betalactamasas de clase A con actividad carbapenemasa (KPC, GES) ni las clases B, C o D. Es un inhibidor menos potente que clavulánico
Mecanismo de resistencia	de	No inhibe a las betalactamasas de clase A con actividad carbapenemasa (KPC, GES) ni las de clase B, C o D. Es un inhibidor menos potente que clavulánico
Espectro de actividad	de	<p>Gram positivos: Son sensibles: <i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> (excepto resistentes a meticilina), <i>E. faecalis</i> y <i>Nocardia</i> spp</p> <p>Gram negativos: Pueden producir betalactamasas de clase A y son sensibles a la asociación de ampicilina con sulbactam: <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>H. ducreyi</i>, <i>M. catarrhalis</i>, <i>Campylobacter</i> spp, <i>Enterobacteriales</i> (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>P. vulgaris</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Yersinia</i>), <i>H. pylori</i>, <i>Plesiomonas</i> y <i>Burkholderia pseudomallei</i>. <i>Serratia marcescens</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i>, <i>Providencia rettgeri</i>, <i>P. stuartii</i>, <i>Citrobacter freundii</i> y los BGN no fermentadores, son resistentes.</p> <p>Sulbactam tiene cierta actividad intrínseca frente a <i>Acinetobacter</i> spp (CIM₅₀: 8 mg/L y CIM₉₀: 64 mg/L) y muy</p>



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

	<p>limitada frente a <i>Burkholderia cepacia complex</i> * y <i>Neisseria spp.</i></p> <p>Anaerobios: Pueden producir betalactamasas inhibibles con sulbactam y son sensibles a la asociación con ampicilina: <i>Bacteroides</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Bilophila wadsworthia</i> y <i>Capnocytophaga</i></p>
	<p>Otros microorganismos: <i>trachomatis</i> es sensible in vitro</p>
Parámetros farmacocinéticos	<p>Biodisponibilidad oral sultamicilina 80(0%, la administración con comida aumenta la absorción T1/2: 1.1 h Fijación a proteínas: 30% Vd: 0.25-0.50 L/Kg Metabolismo: menos de 25% Excreción: Renal 75% (FG y ST) inmodificada, concentración urinaria, muy superior a la sérica; biliar < 1%, concentración biliar del 30% del valor sérico Difusión SNC: ABC en LCR 10-15% del ABC en suero. FC/FD: la eficacia se relaciona con el porcentaje del tiempo entre dosis consecutivas, que la concentración de sulbactam libre permanece por encima de la concentración crítica (%FT>CT)</p>
Dosis	<p>Niños < 40 kg: Vía oral: 50 mg/kg/día de ampicilina en 2-3 dosis. EV: 200 mg/kg/día de ampicilina en 4 dosis. Niños > 40 kg: dosis como en el adulto Vía oral: 375 mg - 750 mg de ampicilina sulbactam cada 8 a 12 h EV: (se emplea en proporción de 2:1) 3 gr (2gr ampicilina+1 gr sulbactam) infundido en 30 minutos cada 6 h En neumonías asociadas a ventilador por <i>Acinetobacter spp.</i>: 9gr (6gr ampicilina+3 gr sulbactam) infundido en 4 horas cada 8 h FG < 30 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis En insuficiencia hepática: sin cambios</p>
Interacciones	<p>Probenecid disminuye la secreción tubular y aumenta la semi vida de eliminación y la concentración sérica de sulbactam</p>
Efectos secundarios	<p>Diarrea, dolor abdominal, colitis por <i>C. difficile</i>. Exantema. Aumento de transaminasas, leucopenia.</p>



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

COLISTINA	
Categoría AWaRe	Reserva
Mecanismo de acción	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.
Mecanismo de resistencia	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
Espectro de actividad	<p>Gram positivos: Son resistentes</p> <p>Gram negativos: 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>Acinetobacter 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. maltophylia</i></p> <p>Anaerobios: Resistentes salvo algunas cepas de <i>Prevotella</i> y <i>Fusobacterium spp</i></p>
Parámetros farmacocinéticos	<p>Actividad bactericida concentración dependiente y sufre efecto inóculo</p> <p>T1/2: colistimetato 2 h y colistina 3 h</p> <p>Fijación a proteínas: colistina 50%</p>



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

	<p>Vd: colistemato 0.19 L/Kg y colistina 0.17 L/Kg</p> <p>Metabolismo: 10% colistimetato se hidroliza a colistina. La cantidad de colistimetato hidrolizado depende del tiempo de permanencia de éste en sangre. Con FG > 80 ml/minuto se elimina con rapidez el colistimetato y disminuye el tiempo de formación de colistina Excreción renal, 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>Difusión SNC: ABC en LCR < 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>FC/FD: eficacia clínica se relaciona con en ABC/CIM. Valor óptimo no establecido. Umbral de toxicidad (toxicidad renal CIM <2.4 mg/L)</p>
Dosis	<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 (máximo 150 mg/dosis)</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 300mg)</p> <p>FG <50 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</p> <p>Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan</p>
Interacciones	<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 enterobacterales productoras de carbapenemasas.</p> <p>Aumenta la nefrotoxicidad de aminoglucósidos y vancomicina, y el potencial bloqueo neuromuscular de aminoglucósidos y cumarínicos.</p>
Efectos secundarios	<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 > 2mg/L.</p> <p>Bloqueo neuromuscular (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>Toxicidad renal: proteinuria, cilindruria, 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>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TIGECICLINA	
Categoría AWaRe	Reserva
Mecanismo de acción	<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.</p> <p>Tiene actividad bacteriostática, tiempo-dependiente y efecto postantibiótico</p>
Mecanismo de resistencia	<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>
Espectro de actividad	<p>Gram positivos:</p> <p>Es activa frente a <i>Staphylococcus spp</i> sensibles o no a meticilina (CIM₉₀ < 0,5 mg/L), <i>Enterococcus spp</i> resistentes o no a vancomicina (CIM₉₀ 0,25 mg/L), <i>S. pneumoniae</i> sensibles o no a penicilina y <i>Streptococcus spp</i> (CIM₉₀ = 0,12 mg/L).</p>



	<p>Activa frente a <i>Listeria</i> CIM90= 0,125 mg/L y <i>Corynebacterium</i> CIM90= 0,5 mg/L. La CIM frente a <i>Nocardia</i> spp es de 4 mg/L (actividad inferior a la de minociclina).</p> <p>Gram negativos: Es activa frente a Enterobacterales excepto <i>Proteus</i> spp, <i>Providencia</i> y <i>Morganella</i> y cerca del 50% de <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i> y <i>Serratia</i> spp. <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</i> spp (CIM₉₀ 2 mg/L). <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Burkholderia cepacia</i> son resistentes.</p> <p>Anaerobios: 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</i> spp. <i>Fusobacterium</i> y <i>Prevotella</i> spp y muchas cepas de <i>Eikenella corrodens</i> son sensibles. <i>Bacteroides fragilis</i> es a menudo resistente (CIM₉₀ 8 mg/L).</p>
	<p>Otros microorganismos: Es activa frente a <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> y <i>M. hominis</i>. <i>Ureaplasma urealyticum</i> es resistente. <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Rickettsia rickettsii</i> y <i>Orientia tsutsugamushi</i> son sensibles, <i>M. tuberculosis</i>, y las micobacterias de crecimiento rápido (<i>M. abscessus</i>, <i>M. chelonae</i>, <i>M. fortuitum</i>) suelen ser sensibles (CIM < = 2 mg/L). Las micobacterias de crecimiento lento son resistentes. <i>Acanthamoeba castellanii</i> es sensible.</p>
<p>Parámetros farmacocinéticos</p>	<p>Actividad bacteriostática, tiempo-dependiente y ABC/CIM T1/2: 40 h (en la IRG: probablemente la misma). Fijación a proteínas: 71-89%. El porcentaje de fármaco unido a proteínas disminuye, con el aumento de la concentración sérica Vd: 7L/kg Metabolismo: Hepático (glucuronidación). Excreción: Renal 30% (5% como metabolitos glucuronoconjugados. y el resto inmodificado); biliar, 60% (5-20% en forma de metabolitos glucuronoconjugados y el resto inmodificado). Difusión SNC: ABC en LCR 15% del ABC en suero.</p>



	<p>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 ≥ 10 veces superior a la sérica).</p> <p>FC/FD: Eficacia clínica óptima si $ABC_{24}/CIM \geq 15-20$. Para evitar la selección de mutantes resistentes $ABC_{24}/CIM \geq 50$.</p>
Dosis	<p>No se recomienda en menores de 8 años</p> <p>8 a 11 años: 1,2-2 mg/kg/12h EV (máximo 50 mg/dosis)</p> <p>> 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 (<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenem) con $CIM = 1$ mg/L.</p> <p>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.</p> <p>Insuficiencia Renal sin cambios</p> <p>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>
Interacciones	<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> <p>Tigeciclina puede potenciar la actividad de claritromicina frente a <i>M. avium</i>.</p>
Efectos secundarios	<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>



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

MINOCICLINA	
Categoría AWaRe	Vigilancia
Mecanismo de acción	Minociclina se une de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano e impide la incorporación del ARNt al lugar A. El resultado es el bloqueo de la síntesis de proteínas. Además, inhibe los ribosomas mitocondriales (unión a la unidad 70S) de algunos protozoos. Tiene actividad bacteriostática tiempo-dependiente y efecto postantibiótico. Tiene cierta actividad antiinflamatoria, antiapoptosis, neuroprotectora y antiviral
Mecanismo de resistencia	El desarrollo de resistencia obedece a la inducción o sobreexpresión de bombas de extracción y/o la producción de proteínas que protegen al ribosoma. Con menor frecuencia la resistencia se debe a mutaciones en la diana, degradación enzimática o disminución de permeabilidad.
Espectro de actividad	<p>Gram positivos: Es activa frente a más del 90% de aislados de <i>S aureus</i> y <i>S coagulasa</i> negativa (incluyendo los resistentes a meticilina), el 80% de estreptococos y neumococos y el 50% de <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>E faecium</i>. <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Actinomyces</i> y <i>Nocardia</i> spp (frente a <i>Nocardia</i> spp la actividad es superior a la doxiciclina y tigeciclina) son sensibles</p> <p>Gram negativos: Es activa frente a enterobacterales (excepto la mayoría de <i>Proteus</i>, <i>Serratia</i>, y un porcentaje importante de <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Enterobacter</i>). <i>Vibrio</i> spp, <i>Haemophilus</i>, <i>Moraxella</i>, <i>N meningitidis</i>, <i>Aeromonas</i>, <i>Helicobacter</i>, <i>Burkholderia</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> son sensibles</p> <p>Anaerobios: Es activa frente a <i>Fusobacterium</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Peptostreptococcus</i> y <i>Clostridium</i> spp</p>
	<p>Otros microorganismos: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> y con menor frecuencia <i>M hominis</i> y <i>ureoplasma urealyticum</i> son sensibles. <i>M genitalium</i> es resistente. <i>Chlamydia</i>; <i>Chlamydia</i>, espiroquetas (<i>Borrelia</i>, <i>Leptospira</i> y <i>T palidum</i>) son sensibles. Micobacterias de crecimiento rápido (<i>M chelonae</i>, <i>M fortuitum</i>) y <i>M marinum</i> son a menudo sensibles (mayor actividad que doxiciclina). Algunos aislados de <i>M kansasii</i> son sensibles. Minociclina no tiene</p>



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

	<p>actividad antifúngica. Sin embargo, la asociación con triazoles suele ser sinérgica in vitro frente a <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Dusarium</i> y <i>Exophiala dermatitidis</i> (dado que minociclina atraviesa la barrera hematoencefálica, podría considerarse la asociación con un triazol en el tratamiento de la infección fúngica SNC)</p>
Parámetros farmacocinéticos	<p>Biodisponibilidad oral: >95% (absorción casi completa en el duodeno); la administración con comida o leche reduce la absorción en un 20%</p> <p>Actividad bacteriostática, tiempo-dependiente y ABC/CIM</p> <p>T1/2: 16-20 h (en la IRG: 12-18)</p> <p>Fijación a proteínas: 75%. El porcentaje de fármaco unido a proteínas disminuye, con el aumento de la concentración sérica</p> <p>Vd: 1.1 L/kg</p> <p>Metabolismo: Hepático importante (hidroxilación y metilación)</p> <p>Excreción: Renal 10% (FG) inmodificado; biliar, concentración 10 veces superior a la sérica; fecal 20%-35%.</p> <p>Difusión SNC: ABC en LCR 25%-50% del ABC en suero (buen paso a través de la barrera hematoencefálica, debido a su lipofilidad).</p> <p>FC/FD: $ABC_{24}/CIM \geq 12-36$ (valor apropiado para <i>S. aureus</i>).</p>
Dosis	<p>No se recomienda en menores de 8 años</p> <p>< 45 Kg: 2 mg/Kg/12 h VO</p> <p>> 45 Kg (igual que adulto): Dosis inicial 200 mg seguido 100 mg /12h VO o EV</p> <p>Insuficiencia Renal sin cambios</p> <p>Insuficiencia hepática evitarlo</p>
Interacciones	<p>La asociación con colistina puede ser sinérgica frente a <i>Acinetobacter baumannii</i>. Minociclina puede atenuar la nefrotoxicidad inducida por colistina. La administración con preparados que contienen magnesio, aluminio, calcio, zinc o subsalicilato de bismuto (anti ácidos, sucralfato, didanosina, multivitaminas), disminuye ligeramente la absorción. La administración con preparados que contienen hierro disminuye significativamente la absorción</p>
Efectos secundarios	<p>Nauseas, molestias abdominales y síntomas de disfunción vestibular (inestabilidad, vértigo, ataxia, tinnitus). Puede presentarse a los 2-3 días de iniciar el tratamiento y son más frecuentes en la mujer. Hipertensión intracraneal idiopática o pseudo tumor cerebral (cefalea, náuseas,</p>



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

	<p>vómitos, edema de papila, disminución de la agudeza visual) varias semanas después de iniciar el tratamiento, por interferencia con el metabolismo del AMPc en las granulaciones aracnoideas. Reacciones de hipersensibilidad, síndrome de SWEET y alteraciones autoinmunes (Lupus, vasculitis, enfermedad del suero, hepatitis autoinmune) con la aparición de ANA y ANCA, cuando se utiliza durante periodos prolongados para el tratamiento del acné. Puede originar pigmentación en los dientes, por formación de complejos con el ortofosfato cálcico de la dentina (los complejos se oscurecen con la exposición a la luz solar). puede pigmentar la piel, uñas y mucosas por formación de quelatos insolubles con la melanina y con compuestos con hierro</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



VII. RESPONSABILIDADES (11)

Responsable	Responsabilidad
Unidad Funcional PROA	<ul style="list-style-type: none"> Dirige y evalúa los mecanismos establecidos de control y evaluación para el adecuado uso de ATM (Antimicrobianos) de reserva Realiza monitoreo del proceso de autorización de los ATM de reserva en coordinación con el médico evaluador Analiza la información en relación al uso de los ATM de reserva remitida por el servicio de Farmacia
Médico evaluador es el Médico asistente del Servicio de Infectología, INSN Breña	<ul style="list-style-type: none"> 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 Responsable de verificar el llenado adecuado y la firma del Formato de Justificación de Uso de Antimicrobianos de Vigilancia y reserva
Servicio de Farmacia	<ul style="list-style-type: none"> Implementará el Sistema de Dispensación de Antimicrobianos de reserva autorizados por el médico evaluador Consolida las solicitudes de prescripción de ATM de reserva Garantiza el cumplimiento de las buenas prácticas de dispensación de los ATM de reserva Brinda seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes con ATM de reserva con la finalidad de prevenir y resolver problemas relacionados al medicamento 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
Comité Farmacoterapéutico	<ul style="list-style-type: none"> Recopila y valida todas las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos asociadas a los ATM de reserva
Servicio de Microbiología	<ul style="list-style-type: none"> 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



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

VIII. ANEXOS

ANEXO 8.1: DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERES

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 CANDILA HERRERA
Infectología Pediátrica
Programa de Coordinación 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:

REVISADO POR:

Firma y Sello

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
SERVICIO DE FARMACIA
Q. F. MYRIAN R. ASTUCURI CHUCO
C.O.F.P. 14983

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DRA. LUISA VERÓNICA FARRONAY LIZA
Médico Asistente en el Servicio de Infectología
CMP: 4263 RNE: 26365

Fecha, hora y lugar: 03-10-2024

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.N.P. 19032 R.N.E. 011755 - 033870

Fecha, hora y lugar: 03-10-2024



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

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	Colistina (como colistimetato de sodio)	150 mg/2 mL	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 independiente mente de la



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

					función renal a 5 mg/Kg de colistina en base al peso ideal(máximo 300 mg)
2	Tigeciclina	50mg	liofilizado para solución inyectable	caja vial x 1 unid.	Niños 8-12 años: dosis inicial de 1,2-2 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días (dosis máxima: 50 mg/12 h). • Adolescentes de 12-18 año 50 mg de tigeciclina cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días. Infecciones severas la dosis de carga: 1,5-3 mg/kg (máximo 200 mg), seguidos de 1-2 mg/kg cada 12 horas (máximo 100mg/dosis) •Niños <8 años: uso no recomendado. Dosis basadas en pequeños estudios; utilizar solo si no hay alternativa.



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

ANEXO 8.3: JUSTIFICACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS DE VIGILANCIA Y RESERVA



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA



FORMATO DE JUSTIFICACIÓN DE USO ANTIMICROBIANO DE VIGILANCIA Y RESERVA

SERVICIO SOLICITANTE		FECHA:		HORA:	
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		NOMBRES	
EDAD:	SEXO: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	PESO	TALLA	HC	CAMA:
MOTIVO DE USO DE ANTIMICROBIANO		COMORBILIDAD		Dispositivo Médico	
Tratamiento: <input type="checkbox"/> Profilaxis <input type="checkbox"/> Empírica <input type="checkbox"/> Confirmación microbiológica: <input type="checkbox"/>		<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"/> Otros:		<input type="checkbox"/> VM <input type="checkbox"/> CVC <input type="checkbox"/> CUP <input type="checkbox"/> Derivación SRE <input type="checkbox"/> Catéter peritoneal <input type="checkbox"/> Otros	
<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"/> IAAS: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
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 <input type="checkbox"/> AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> En Papeas <input type="checkbox"/> Agente: FENOTIPO DE RESISTENCIA: ResB <input type="checkbox"/> MetC <input type="checkbox"/> BLEB <input type="checkbox"/> AcqC <input type="checkbox"/> Carbapenémico <input type="checkbox"/> VapocB <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>					

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"/>	Firma y sello de Médico Evaluador
AUTORIZACION: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
OBSERVACIONES:	



Directiva Sanitaria: Uso de Antimicrobianos de Reserva para el Tratamiento de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

Médico evaluador	Médico Servicio de Infectología:
Antimicrobiano de Reserva	Colistina
	Tigeciclina



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanafani Z, Kanj S. *Acinetobacter* infection: Epidemiology, microbiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis. [Internet]. UpToDate; [Última Actualización: 16 Septiembre 2022, Accedido Marzo 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-epidemiology-microbiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>.
2. Kanafani Z, Kanj S. *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. [Internet]. UpToDate; [Última Actualización 08 de Noviembre 2023] , Accedido Marzo 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention>.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.



7. Zeng M, Xia J, Zong Z, Shi Y, Ni Y, Hu F, Chen Y, Zhuo C, Hu B, Lv X, Li J, Liu Z, Zhang J, Yang W, Yang F, Yang Q, Zhou H, Li X, Wang J, Li Y, Ren J, Chen B, Chen D, Wu A, Guan X, Qu J, Wu D, Huang X, Qiu H, Xu Y, Yu Y, Wang M; Society of Bacterial Infection and Resistance of Chinese Medical Association; Expert Committee on Clinical Use of Antimicrobial Agents and Evaluation of Antimicrobial Resistance of the National Health Commission; Infectious Diseases Society of Chinese Medical Education Association. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023 Aug;56(4):653-671. doi: 10.1016/j.jmii.2023.01.017. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36868960.
8. Sy CL, Chen PY, Cheng CW, Huang LJ, Wang CH, Chang TH, Chang YC, Chang CJ, Hii IM, Hsu YL, Hu YL, Hung PL, Kuo CY, Lin PC, Liu PY, Lo CL, Lo SH, Ting PJ, Tseng CF, Wang HW, Yang CH, Lee SS, Chen YS, Liu YC, Wang FD. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022 Jun;55(3):359-386. doi: 10.1016/j.jmii.2022.02.001. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35370082.
9. 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>.
10. 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.
11. Ministerio de Salud. NTS N°184 -MINS/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>.