



# NUEVOS BETALACTÁMICOS/INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS: ¿ES ORO TODO LO QUE RELUCE?

CÓMO LOS DEBERÍAMOS UTILIZAR EN NUESTROS HOSPITALES: ¿LOS RESERVAMOS ÚNICAMENTE COMO TRATAMIENTO DIRIGIDO O LOS PODEMOS USAR EMPÍRICAMENTE EN INFECCIONES GRAVES? EN CONTRA, USARLOS SOLO COMO TRATAMIENTO DIRIGIDO

Pilar Retamar Gentil

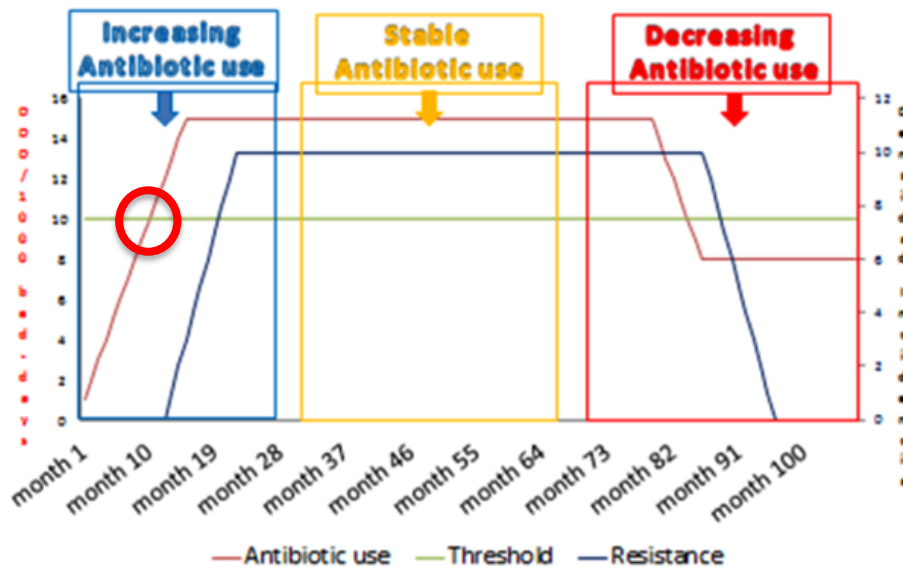
*Profesora adjunta a Servicio de Enf. Infecciosas.  
Universidad de Sevilla. HUV Macarena, Sevilla.*

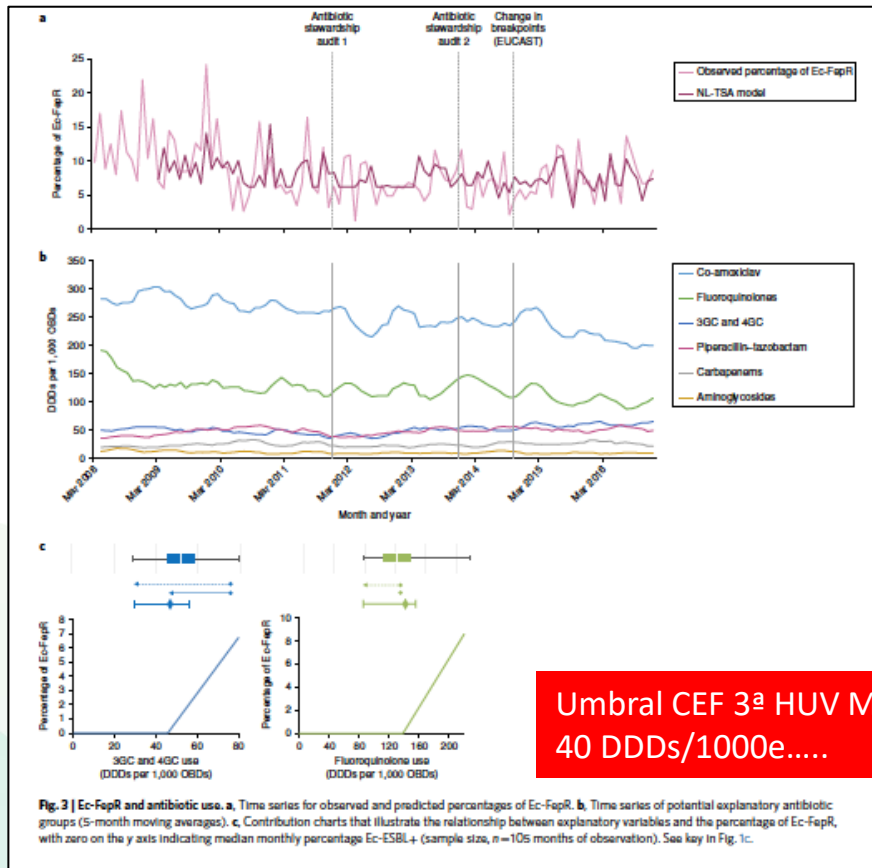
# ¿Cómo no estar de acuerdo en usar nuevos antibióticos?



# Relación resistencias y uso de antibióticos: Teoría de umbrales

## Threshold Windows





Umbral CEF 3ª HUV Macarena  
40 DDDs/1000e.....

**Fig. 3 | Ec-FepR and antibiotic use.** a, Time series for observed and predicted percentages of Ec-FepR. b, Time series of potential explanatory antibiotic groups (5-month moving averages). c, Contribution charts that illustrate the relationship between explanatory variables and the percentage of Ec-FepR, with zero on the y axis indicating median monthly percentage Ec-ESBL+ (sample size, n=105 months of observation). See key in Fig. 1c.

Lopez-Lozano JM. Nature Microb 2019

# ¿Cómo controlar umbrales?

## Evitar

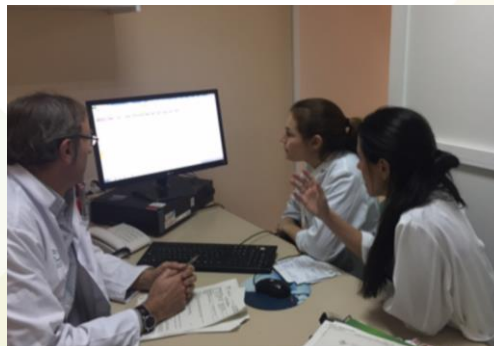
(prevención de la infección)

Equipo de control de  
infecciones

# PROA

# Diversificar

# Acortar



Proteger del uso...

¿Cómo tomamos decisión en cuanto al uso de un antibiótico?

Evidencia

Experiencia



# ¿Cómo y por qué tomamos decisión en cuanto al uso de un antibiótico?

## Evidencia

## Experiencia

### Mi decisión como médico...

#### Beneficiencia

MI tratamiento aporta beneficios

#### No maleficiencia

MI tratamiento no hace daño el paciente

#### Justicia

MI tratamiento es universal, y solidario

#### Autonomía

MI tratamiento respeta la libertad de mi paciente (Información y vía)

# Beneficiencia

Mi tratamiento aporta beneficios, es mejor en términos de salud

Antibiotic	Activity (multidrug-resistant pathogen)	Indications approved (agency)
Ceftaroline	MRSA, VR <i>E. faecalis</i> (not VR <i>E. faecium</i> )	ABSSSI (EMA, FDA) CABP (EMA, FDA)
Tedizolid	MRSA, VRE	ABSSSI (EMA, FDA)
Daivabancin	MRSA, VRE	ABSSSI (EMA, FDA)
Oritavancin	MRSA, VRE	ABSSSI (EMA, FDA)
Delafloxacin	MRSA	ABSSSI (FDA)
Ceftolozane-tazobactam	ESBL and AmpC-producing Enterobacterales and <i>P. aeruginosa</i>	cIAI, cUTI (EMA, FDA)
Ceftazidime-avibactam	ESBL, AmpC, KPC, OXA-48-producing Enterobacterales and <i>P. aeruginosa</i>	cIAI, cUTI (EMA; FDA) HAP/VAP (EMA)
Meropenem-vaborbactam	ESBL, AmpC, KPC producing Enterobacterales and <i>P. aeruginosa</i>	cUTI (EMA, FDA) cIAI, HAP/VAP, Gram-negatives with limited options (EMA)
Impenem-relebactam	ESBL, AmpC, KPC producing Enterobacterales and <i>P. aeruginosa</i>	cUTI, cIAI with limited options (FDA)
Eravacycline	Enterobacterales*	cIAI (EMA, FDA)
Plazomicin	Enterobacterales, <i>P. aeruginosa</i> *	cUTI with limited optins (FDA)

Claro beneficio →

Cobertura de microorganismos MR

MRSA, VRE

ESBL, AmpC, KPC, OXA-48



# Beneficiencia

Mi tratamiento aporta beneficios, es mejor en términos de salud

NUEVO ANTIBIÓTICO	COMPARADOR	RESULTADO	Referencia
<b>GRAM negativos (mixtos)</b>			
<b>Ceftolozano-tazobactam (+metronidazol)</b>	Meropenem (IIA) Levofloxacin (ITU) Meropenem (NN)	No inferioridad No inferioridad No inferioridad	<i>Solomkin</i> CID 2015 <i>Wagenlehner</i> Lancet 2015 <i>Koleff</i> Lancet Inf Dis 2019
<b>Ceftazidima-avibactam (+ metronidazol)</b>	Meropenem (IIA) Doripenem (ITU) BAT (IIA;ITU; R 3ªGen)	No inferioridad No inferioridad No inferioridad	<i>Mazuski</i> CID 2016 <i>Wagenlehner</i> CID 2016 <i>Carmeli</i> Lancet Inf Dis 2016
<b>Ceftobiprole</b>	Linezolid+ceftazidima (NN) Ceftriaxona+linezolid (NAC)	No inferioridad No inferioridad	<i>Awad</i> CID 2014 <i>Nicholson</i> Int J Ant Ag 2012
<b>Cefiderocol</b>	BAT (NN, ITU, IAI, BSI) Meropenem (NN)	No inferioridad No inferioridad	<i>Basetti</i> Lancet Inf Dis 2021 <i>Wunderick</i> Lancet Inf Dis 2021
<b>Meropenem-vaborbactam</b>	BAT (NN, ITU, IAI, BSI)	No inferioridad	<i>Wunderick</i> Inf Dis Ther 2018

# Beneficiencia

Mi tratamiento aporta beneficios, es mejor en términos de salud  
(outcomes...)

## ECP (OXA-48, KPC,...)

A favor de ceftazidima-avibactam...

Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*

Mario Tambarelli<sup>1</sup>, Erico Maria Treccarichi<sup>1,2</sup>, Alberto Conna<sup>3</sup>, Francesco Giuseppe De Rosa<sup>4</sup>, Matteo Bassetti<sup>5</sup>, Cristina Mussini<sup>6</sup>, Francesco Marchetti<sup>7</sup>, Ezzeo Viscoli<sup>8</sup>, Caterina Campa<sup>9</sup>, Maria Verdini<sup>10</sup>, Andrea De Gaspren<sup>11</sup>, Alessandra Mubroni<sup>12</sup>, Carlo Sacca<sup>13</sup>, Giovanni Pavesi<sup>14</sup>, Gede Palloni<sup>15</sup>, Simona Sica<sup>16</sup>, Ercola Cecchi<sup>17</sup>, Rossini Cibraro<sup>18</sup>, Giovanni De Pascale<sup>19</sup>, Alessandro Capone<sup>20</sup>, Spindilo Antonini<sup>21</sup>, Silvia Carcione<sup>22</sup>, Elio Righi<sup>23</sup>, Angela Raffaele Losio<sup>24</sup>, Margherita Dipastano<sup>25</sup>, Francesco Amadori<sup>26</sup>, Davide Roberto Giacché<sup>27</sup>, Giancarlo Ceccarelli<sup>28</sup>, Ermeninda Muzza<sup>29</sup>, Francesca Raffaldi<sup>30</sup>, Teresa Spani<sup>31</sup>, Roberto Casale<sup>32</sup>, and Pierluigi Vignani<sup>33</sup>



Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients

Juan J. Castón<sup>1</sup>, Isabel Lacort-Peralta<sup>2</sup>, Pilar Martín-Dávila<sup>3</sup>, Belén Loeches<sup>4</sup>, Salvador Tabares<sup>5</sup>, Liz Temkin<sup>6</sup>, Julián Torre-Cisneros<sup>6\*</sup>, José R. Paño-Pardo<sup>4,6</sup>

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

David van Duin<sup>1</sup>, Judith J. Luk<sup>2</sup>, Michelle Earley<sup>3</sup>, Eric Cobez<sup>4</sup>, Sandra S. Richter<sup>5</sup>, Federico Perez<sup>6</sup>, Robert A. Salata<sup>7</sup>, Robert C. Kalayjian<sup>8</sup>, Richard R. Watkins<sup>9</sup>, Yohei Doi<sup>10</sup>, Keith S. Kaye<sup>11</sup>, Vance G. Fowler Jr.<sup>12,13</sup>, David L. Paterson<sup>14</sup>, Robert A. Bonome<sup>15,16</sup>, and Scott Evans<sup>17</sup>, for the Antibacterial Resistance Leadership Group.

Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Adrian Sousa<sup>1,2</sup>, María Teresa Pérez-Rodríguez<sup>1,2\*</sup>, Adriana Soto<sup>1</sup>, Lorena Rodríguez<sup>1</sup>, Antonio Pérez-Landeiro<sup>3</sup>, Lucía Martínez-Lamas<sup>4</sup>, Andrés Nodar<sup>1,2</sup> and Manuel Crespo<sup>1,2</sup>

Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

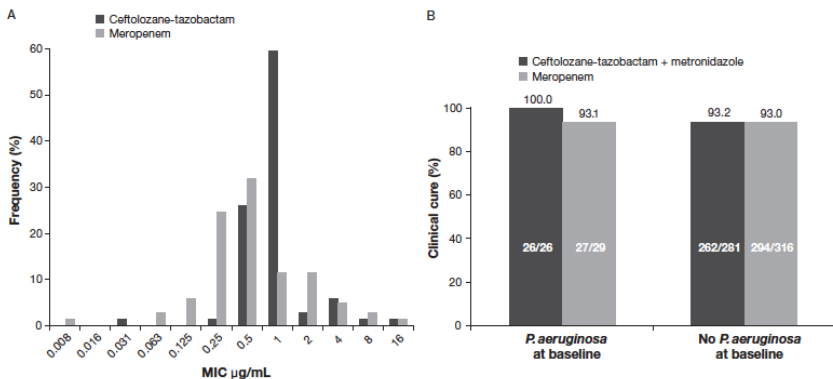
Ryan K. Shields<sup>a,c</sup>, M. Hong Nguyen<sup>a,c</sup>, Liang Chen<sup>d</sup>, Ellen G. Press<sup>a</sup>, Brian A. Potoski<sup>a,c,e</sup>, Rachel V. Marini<sup>c</sup>, Yohei Doi<sup>a,c</sup>, Barry N. Kreiswirth<sup>d</sup>, Cornelius J. Clancy<sup>a,b,f</sup>

# Beneficiencia


Mi tratamiento aporta beneficios, es mejor en términos de salud  
(*outcomes...*)

## *P. aeruginosa* MR/XR


A favor de ceftolozano-tazobactam...



Miller, AAC 2016



Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy



Characteristics and Outcomes of Complicated Intra-abdominal Infections Involving *Pseudomonas aeruginosa* from a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Ceftolozane-Tazobactam Study

Population Pharmacokinetics and Safety of Ceftolozane-Tazobactam in Adult Cystic Fibrosis Patients Admitted with Acute Pulmonary Exacerbation

Marguerite L. Monogue,<sup>a</sup> Rebecca S. Pettit,<sup>b</sup> Martanno Muhlebach,<sup>c</sup> Jeffrey J. Cies,<sup>d</sup> David P. Nicolau,<sup>e</sup> Joseph L. Kuti<sup>a</sup>

Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Ceftolozane-Tazobactam in Diabetic Patients with Lower Limb Infections and Healthy Adult Volunteers

Marguerite L. Monogue,<sup>a</sup> Sean M. Stainton,<sup>a</sup> Arlinda Baummer-Carr,<sup>a</sup> Ashley K. Shepard,<sup>b</sup> James F. Nugent,<sup>b</sup> Joseph L. Kuti,<sup>a</sup> David P. Nicolau<sup>a,c</sup>

# No maleficiencia

MI tratamiento no hace daño al paciente  
(efectos adversos, resistencias...)

NUEVO ANTIBIÓTICO	COMPARADOR	EFFECTO ADVERSO	Referencia
<b>GRAM negativos (mixtos)</b>			
<b>Ceftolozano-tazobactam (+metronidazol)</b>	Meropenem (IIA)  Levofloxacino (ITU)	CFT_TZ: cefalea, estreñimiento, HTA y náuseas (+MTN: diarrea, náuseas, pirexia)  MEROPENEM:  LEVO: diarrea, cefalea, estreñimiento, insomnio	<i>Solomkin</i> CID 2015  <i>Wagenlehner</i> Lancet 2015
<b>Ceftazidima-avibactam (+ metronidazol)</b>	Meropenem (IIA)  Doripenem (ITU)  BAT (IIA;ITU; R 3 <sup>a</sup> Gen)	CZ-AVI: test Coombs directo positivo, náuseas y diarrea.  DOR: GI  BAT: 7% vs 9% CZ-AVI	<i>Mazuski</i> CID 2016  <i>Wagenlehner</i> CID 2016  <i>Carmeli</i> Lancet Inf Dis 2016
<b>Ceftobiprole</b>	Linezolid+ceftazidima (NN)  Ceftriaxona+linezolid (NAC)	CFT: hiponatremia,	<i>Awad</i> CID 2014  <i>Nicholson</i> Int J Ant Ag 2012

# No maleficiencia

Mi tratamiento no hace daño al paciente

**NI AL RESTO DE PACIENTES**

(efectos adversos, resistencias...)



Tragedia de los comunes

# No maleficiencia

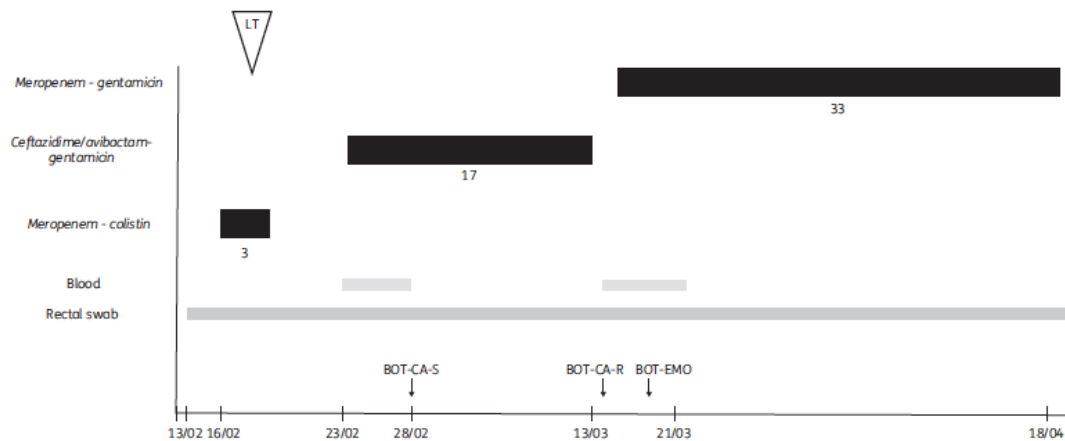
MI tratamiento no hace daño al paciente  
(efectos adversos, resistencias...)

J Antimicrob Chemother  
doi:10.1093/jac/dky082

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

## In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment

Paolo Gaibani<sup>1\*</sup>, Caterina Campoli<sup>2</sup>, Russell E. Lewis<sup>2,3</sup>, Silvia Lidia Valpe<sup>1</sup>, Erika Scaltriti<sup>4</sup>, Maddalena Giannella<sup>2,3</sup>, Stefano Pongolini<sup>4</sup>, Andrea Berlinger<sup>1</sup>, Francesco Cristini<sup>2</sup>, Michele Bartoletti<sup>2</sup>, Sara Tedeschi<sup>2</sup> and Simone Ambretti<sup>1</sup>



# No maleficiencia

Mi tratamiento no hace daño al paciente  
(efectos adversos, resistencias...)

> Open Forum Infect Dis. 2023 May 17;10(7):ofad276. doi: 10.1093/ofid/ofad276. eCollection 2023 Jul.

## An NDM-Producing *Escherichia coli* Clinical Isolate Exhibiting Resistance to Cefiderocol and the Combination of Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam: Another Step Toward Pan- $\beta$ -Lactam Resistance

Patricia J Simmer <sup>1</sup>, Yehudit Bergman <sup>1</sup>, Rick Conzemius <sup>2</sup>, Emily Jacobs <sup>1</sup>, Tsigereda Tekle <sup>1</sup>,  
Stephan Beisken <sup>2</sup>, Pranita D Tamma <sup>3</sup>

> JAC Antimicrob Resist. 2023 Aug 17;5(4):dlad099. doi: 10.1093/jacamr/dlad099.  
eCollection 2023 Aug.

## Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* resistant to cefiderocol, ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and imipenem/relebactam co-producing KPC and OXA-181 carbapenemase

Federica Bovo <sup>1</sup>, Stefano Amadesi <sup>1</sup>, Marta Palombo <sup>1</sup>, Tiziana Lazzarotto <sup>1 2</sup>,  
Simone Ambretti <sup>1 2</sup>, Paolo Gaibani <sup>1</sup>

# Justicia

**Mi tratamiento es universal, equitativo y solidario  
(disponibilidad, costo-eficacia)**

Antibiótico GRAM POSITIVOS	Coste día* IV
Ceftazidima-avibactam (2g/8h)	268,39€
Ceftolozano-tazobactam (1,5gr/8h)	192,49€
Ceftobiprole	127,5 €
Meropenem (2gr/8h)	16,09€
Colistina (4,5MU/12h)	21,84€
Fosfomicina (4gr/6h)	45,96€
Tigeciclina (50mg/12h)	16.4€
Amikacina (1g/24h)	2,2€
Ciprofloxacino (400 mg/8h)	2,2€

\*Ofertas HUV Macarena Marzo 2022  
Cortesía M Beltrán, UGC Farmacia Hospitalaria



Juan, de 86 años, vive en una residencia (conocidos varios casos de colonización OXA48\_BLEE).

### Antecedentes:

no RAM, HTA, cardiopatía isquémica con FEV1 del 30% con varios ingresos (2 en 2023).

Ingresa el 3/09/23 de nuevo por disnea. Tto habitual: AAS, enalapril, bisoprolol.

A los 4 días de ingreso comienza con fiebre, refiere que le molesta la sonda, está sondado desde urgencias.

### En el momento de la valoración:

T°C 37,9°C. FC 92 pm. TA 109/76. Sat O2: 94% (aire ambiente)

ACR: cor rítmico a 90lpm con discreto soplo sistólico aórtico. Buen murmullo vesicular con crepitantes finos bibasales.

Abdomen blando, depresible, molestias en hipogastrio, puño percusión renal negativa.

Sonda urinaria con 400 cc de orina concentrada. Vía venosa en antebrazo derecho sin signos de infección.

1. Es un paciente frágil. Obtengo analíticas, hemocultivo, urocultivo e inicio tratamiento con meropenem (alta probabilidad de colonización por BLEE).
2. Es un paciente frágil. Obtengo analíticas, hemocultivo, urocultivo e inicio tratamiento con ceftazidima-avibactam (alta probabilidad de colonización por ECP).
3. El paciente está estable, añado antitérmico, obtengo urocultivo y espero a ver resultado.
4. El paciente está estable pero es un paciente frágil. Obtengo analíticas, hemocultivo, urocultivo e inicio tratamiento con piperacilina-tazobactam.

# Indicaciones de nuevos tratamientos

## TRATAMIENTO DIRIGIDO

- Infecciones por **MR**:
  - *Enterobacterias productoras de ECP*
  - *Pseudomonas aeruginosa MR/XR*
- ¿Diversificación en infecciones causadas por Enterobacteriales productoras de BLEE?

# Indicaciones de nuevos tratamientos TRATAMIENTO EMPÍRICO

- Más cobertura más supervivencia

**AUMENTAR SUPERVIVENCIA**

- Más diversificación (menos carbapenemas)

**DISMINUIR CARBAPENEMASAS**

# Argumentos en tratamiento empírico:

## AUMENTAR SUPERVIVENCIA

TABLE 4 Final logistic regression model for exploratory multivariate analysis of variables associated with mortality in patients with bloodstream infections

Variable	$\beta$ coefficient	OR (95% CI)	P value
<b>Mortality at day 14</b>			
Age of >55 yr	0.62	1.86 (1.10–3.15)	0.02
Charlson index of $\geq 2$	0.63	1.88 (1.21–2.92)	0.005
Neutropenia	0.76	2.14 (0.99–4.65)	0.05
High-risk source	0.84	2.32 (1.46–3.67)	<0.001
High-risk etiology	0.53	1.71 (1.11–2.63)	0.01
Pitt score of $\geq 2$	0.35	1.42 (0.81–2.51)	0.21
Severe sepsis or septic shock at presentation	1.49	4.45 (2.51–3.34)	<0.001
Inadequate empirical therapy	0.75	2.12 (1.34–3.34)	0.001
<b>Mortality at day 30</b>			
Age of >55 yr	0.36	1.45 (0.92–2.28)	0.11
Charlson index of $\geq 2$	0.49	1.64 (1.10–2.44)	0.01
Neutropenia	0.62	1.86 (0.88–3.91)	0.09
High-risk source	0.79	2.21 (1.45–3.35)	<0.001
High-risk etiology	0.65	1.91 (1.29–2.84)	0.001
Pitt score of $\geq 2$	0.67	1.96 (1.18–3.23)	0.009
Severe sepsis or septic shock at presentation	1.09	2.93 (1.76–4.99)	<0.001
Inadequate empirical therapy	0.44	1.56 (1.01–2.40)	0.04



**Control precoz del foco**



**Tratamiento precoz de sepsis**



**Cobertura antibiótica adecuada**

=

ACERTAR CON EL TTO EMPÍRICO

# AUMENTAR SUPERVIVENCIA: ACERTAR CON EL TRATAMIENTO EMPÍRICO

## Factores de riesgo a considerar...

Mecanismo de resistencia	Factores del huésped
BLEE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colonización/infección previa</li> <li>Ingresos previos/traslados desde otro centro</li> <li>Itus de repetición</li> <li>Charlson &gt;3 (DM)</li> <li>Sonda urinaria</li> <li>Mayor de 70 años</li> <li><b>Consumo previo de AB (cefs/quinolonas)</b></li> <li>Centros sociosanitarios</li> </ul>
AmpC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dispositivos, ingresos, cirugía previa...</li> <li><b>Consumo previo de AB (cefs/amox/clav)</b></li> </ul>
Carbapenemasas	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Colonización/infección previa</b></li> <li>Charlson&gt;3</li> <li>Ingreso en UCI, VM, catéter</li> <li>Consumo de AB (carbapenemas, cefs, FQN)</li> <li>Centros sociosanitarios</li> </ul>

Curr Opin Infect Dis 2016, 29:583–594.

# AUMENTAR SUPERVIVENCIA: ACERTAR CON EL TRATAMIENTO EMPÍRICO

**¡OJO! La probabilidad pre-prueba (VPP, VPN) es PREVALENCIA dependiente**

Mecanismo de resistencia	Factores del huésped	Prevalencia en nuestro centro...
BLEE	Colonización/infección previa Ingresos previos/traslados desde otro centro Itus de repetición Charlson >3 (DM) Sonda urinaria Mayor de 70 años <b>Consumo previo de AB (cefs/quinolonas)</b> Centros sociosanitarios	0,07 (6% <i>E.coli</i> , 9% <i>K. pneumoniae</i> )
AmpC	Dispositivos, ingresos, cirugía previa... <b>Consumo previo de AB (cefs/amox/clav)</b>	0,07 (20%-30% desrreprimido)
Carbapenemasas	<b>Colonización/infección previa</b> Charlson>3 Ingreso en UCI, VM, catéter Consumo de AB (carbapenemas, cefs, FQN)	<0,01

**TABLE 2** Univariate and multivariate logistic regression analysis for KPC-Kp infection among colonized patients<sup>a</sup>

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age, per unit	0.98 (0.96–1.00)	0.05		
Female gender	1.57 (0.83–2.98)	0.17		
Prior admission to intensive care unit (previous 6 mo)	1.77 (0.96–3.29)	0.07		
High-risk ward	3.10 (1.63–5.89)	<0.001	4.77 (1.61–14.10)	0.005
High-risk period (July 2012–June 2014)	2.04 (1.10–3.80)	0.02	2.30 (0.98–5.46)	0.06
Institutionalized	0.72 (0.28–1.87)	0.51		
Urological manipulation during follow-up	4.02 (1.63–9.94)	0.002	3.69 (1.08–12.60)	0.04
Central venous catheterization during follow-up	3.62 (1.90–6.92)	<0.001		
Mechanical ventilation during follow-up	3.00 (1.56–5.78)	0.001		
Major surgery during follow-up	1.34 (0.64–2.82)	0.43		
Major surgery in the previous 3 mo	1.54 (0.83–2.83)	0.17		
Nasogastric intubation during follow-up	1.25 (0.59–2.64)	0.55		
Diabetes mellitus	0.63 (0.33–1.21)	0.17		
Heart failure	0.71 (0.37–1.39)	0.32		
Chronic obstructive pulmonary disease	1.11 (0.55–2.21)	0.78		
Kidney disease	1.00 (0.47–2.14)	0.99		
Neoplasia	1.06 (0.54–2.06)	0.86		
Neutropenia	2.19 (0.86–5.54)	0.10		
Charlson index, per unit	0.93 (0.81–1.06)	0.27		
Arterial hypertension	0.73 (0.39–1.36)	0.32		
Solid organ transplantation	1.00 (0.37–2.74)	0.99		
Dialysis	2.73 (0.90–8.23)	0.07		
Chemotherapy/radiation in previous 3 mo	1.64 (0.50–5.38)	0.42		
Gianella risk score (GRS), per unit	1.48 (1.31–1.68)	<0.001	1.51 (1.32–1.73)	<0.001
Colonization during follow-up	2.75 (1.37–5.53)	0.004	2.74 (1.07–7.04)	0.03

<sup>a</sup>CPE, carbapenemase-producing *Enterobacteriales*; KPC-Kp, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*; SHRs: subdistribution hazard ratios.

Plantas concretas  
Manipulación urológica  
Gianella Score  
Colonización intraingreso

Variable	Regression coefficient (95% CI)	Score
Severe sepsis or septic shock	1.76 (1.01-2.50)	5
Pitt score $\geq 6$	1.39 (0.54-2.25)	4
Charlson comorbidity index $\geq 2$	0.93 (0.09-1.78)	3
Source of BSI other than urinary or biliary tract	0.92 (0-1.85)	3
Inappropriate early targeted therapy	0.69 (0.07-1.31)	2
<b>Total points</b>		<b>17</b>

BSI = bloodstream infection.



# Indicaciones de nuevos tratamientos

## TRATAMIENTO EMPÍRICO

- Si **alta prevalencia de microorganismos MR**
- Si baja prevalencia: **colonizados**/factores de riesgo para colonización

**MODULADO por características y gravedad clínica del PACIENTE**

# Indicaciones de nuevos tratamientos TRATAMIENTO EMPÍRICO

- Más cobertura más supervivencia

**AUMENTAR SUPERVIVENCIA**

- Más diversificación (menos carbapenemas)

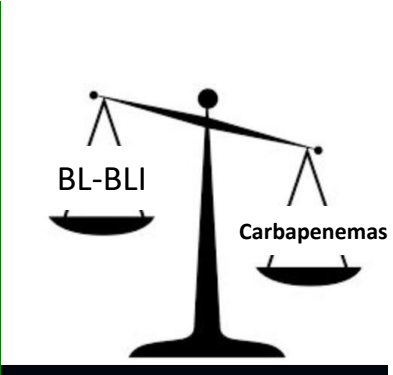
**DISMINUIR CARBAPENEMASAS**

# DIVERSIFICANDO CARBAPENEMAS

## BLEE

**AMC-PTZ**  
 Rodríguez\_Baño CID 2015  
 VerdeKas JAC 2012  
 Shiber JAC 2015  
 Gutiérrez-Gutiérrez AAC  
 2016\*  
 Gudiol AAC 2017

**AMINOGLICÓSIDOS**  
**TMP-SMX**  
**QUINOLONAS**  
**TIGECICLINA**  
**FOSFOMICINA**  
**TEMOCILINA**



### Carbapenemas

Paterson&Bonomo CMR 2005

Harris JAMA 2018



- Pip-tazo (4,5 g/8h, 30 min) g/8h,
- Pip-tazo no demostró NO ser inferior

Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results From the INCREMENT Cohort

*J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 2628–2631  
 doi:10.1093/jac/dkq317 Advance Access publication 2 August 2011

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007) **60**, 247–257  
 doi:10.1093/jac/dkn193  
 Advance Access publication 11 June 2007

JAC

Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials



International Journal of Antimicrobial Agents  
 Volume 34, Issue 2, August 2009, Pages 111–120

**Fosfomicin** for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies

Wahler L, Kasperk T, Kasperk C, Kasperk T, Dross C, Rausgarnsperger T, Petrus S, Radebold S\*

# DIVERSIFICANDO CARBAPENEMAS

## AmpC

- Carbapenemas: clásicamente de elección =>
- A favor de cefepime y ¿PTZ?,...

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 2001, p. 3548-3554  
0066-4804/01/504.00+0 DOI: 10.1128/AAC.45.12.3548-3554.2001  
Copyright © 2001, American Society for Microbiology. All Rights Reserved. Vol. 45, No. 12

Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, and the Inoculum  
Effect in Tests with Extended-Spectrum  
 $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*  
KENNETH S. THOMSON\* AND ELLEN SMITH MOLAND

28th **ECCMID**

Can we avoid the use of carbapenems in the treatment of bacteraemia caused by enterobacteriaceae with inducible AmpC?

P1522

International Journal of Antimicrobial Agents 43 (2012) 297–305

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

ELSEVIER journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jantmicag>

Review

Antibiotic therapy for inducible AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides?

P.N.A. Harris<sup>a,\*</sup>, J.K. Ferguson<sup>a,b,c</sup>

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

Piperacillin-Tazobactam versus Other Antibacterial Agents for Treatment of Bloodstream Infections Due to AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*

### Multivariate analysis:

	OR (95%CI)	P Value
Therapy $\neq$ carbapenem	0.33 (0.09-1.18)	0.09
Community acquisition	2.34 (0.62-9.00)	0.21
Age-adjusted Charlson index >5	3.2 (0.93-9.78)	0.07
Inadequate empirical therapy	10.55 (1.22-90.98)	0.03
ICU admission	2.10 (0.34-11.61)	0.40
Adequate source control	0.80 (0.20-3.19)	0.75

### Conclusions

Targeted treatment with a non-carbapenem antibiotic was not related to a worse prognosis. These results question the need to use carbapenems as targeted treatment in all patients with bacteraemia due to *Enterobacteriaceae* with inducible AmpC.

Alternativas...

CIPROFLOXACINO: sensibilidad entre 88-96%


# BUSCANDO EVIDENCIAS...

## Proyecto NEW\_SAFE

Open access

Protocol

### BMJ Open Quasiexperimental intervention study protocol to optimise the use of new antibiotics in Spain: the NEW\_SAFE project

Zaira R Palacios-Baena <sup>1</sup>, Lucia Valiente de Santis,<sup>2</sup> Natalia Maldonado,<sup>1</sup> Clara M Rosso-Fernández,<sup>3</sup> Irene Borreguero,<sup>3</sup> Carmen Herrero-Rodríguez,<sup>4</sup> Salvador López-Cárdenas,<sup>5</sup> Franciso J Martínez-Marcos,<sup>6</sup> Andrés Martín-Aspas,<sup>7</sup> Patricia Jiménez-Aguilar,<sup>8</sup> Juan J Castón,<sup>9</sup> Francisco Anguita-Santos,<sup>10</sup> Guillermo Ojeda-Burgos,<sup>11</sup> M Pilar Aznarte-Padial,<sup>12</sup> Julia Praena-Segovia,<sup>13</sup> Juan E Corzo-Delgado,<sup>14</sup> M Ángeles Esteban-Moreno,<sup>15</sup> Jesús Rodríguez-Baño,<sup>1,16</sup> Pilar Retamar<sup>1,16</sup>



➤ [ClinicalTrial NCT 03941951](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-003941)

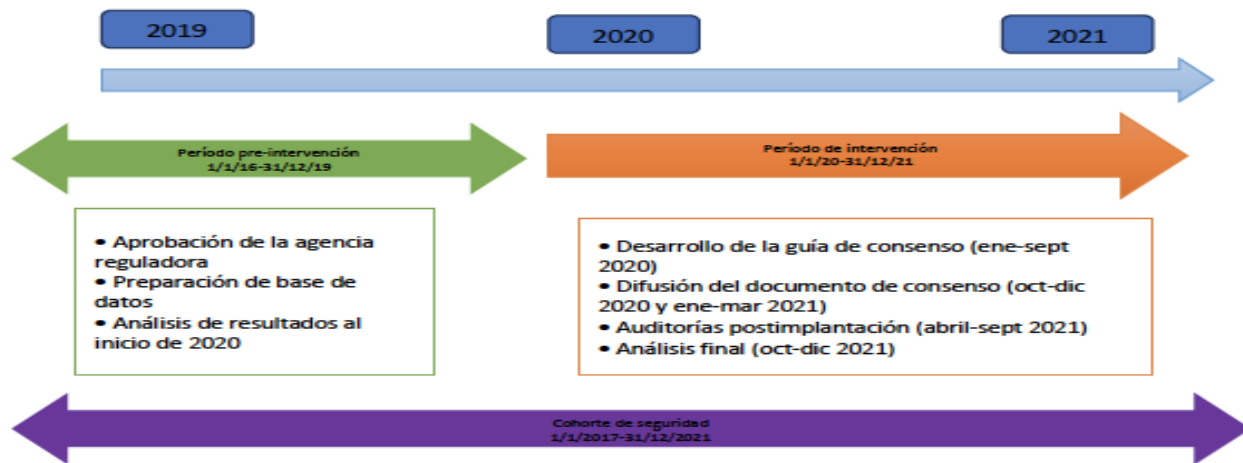
➤ GRUPO PROA\_SAEI (14 hospitales)



# BUSCANDO EVIDENCIAS...

## Proyecto NEW\_SAFE

- ClinicalTrial NCT 03941951
- GRUPO PROA\_SAEI (14 hospitales)



Las visitas asociadas al estudio de intervención se definen a continuación:

Visita  
0/+24h  
horas tras la  
prescripción

1. Evaluación de la prescripción:
  - a. Adecuada
  - b. No adecuada según guía: innecesario, inadecuado por espectro (Anexo V).
2. Formación al prescriptor.
3. Valoración de la aceptación
4. Resultado de la cohorte de intervención

# BUSCANDO EVIDENCIAS...

## Proyecto NEW\_SAFE

### FASE RETROSPECTIVA

Revisión sistemática

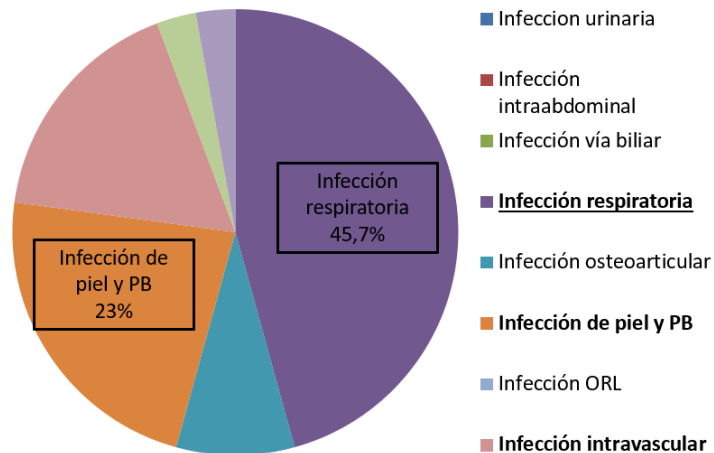


429 pacientes

- [Ceftarolina](#) (35)
- [Tedizolid](#) (30)
- [Dalbavancina](#) (87)
- [Ceftazidima-Avibactam](#) (114)
- [Ceftolozano-Tazibactam](#) (101)
- [Isavuconazol](#) (61)

Cortesía de María Alegre Albendea

### Tipo de infección



# BUSCANDO EVIDENCIAS...

## Proyecto NEW\_SAFE

### FASE PROSPECTIVA

- N prevista: 200 pacientes.
- **Intervención:**

**Guía de consenso de uso de nuevos  
antibióticos difundida por los hospitales  
andaluces**

Criterios de uso adecuado en el marco del  
grupo SAEI-PROA.

**Auditoría sobre la prescripción de  
nuevos antibióticos**

Asesorías no impositivas, 10-20  
minutos.

Cortesía de María Alegre Albendea



# ANTIBIÓTICOS NUEVOS:

Debemos protegerlos: **¡¡SÍ!!!....**RAZONES:

El **uso de los antibióticos** se ha relacionado histórica y reiteradamente con la emergencia/**selección de resistencias**

Aún existen muy **escasas opciones terapéuticas** para el tratamiento seguro de infecciones graves por microorganismos MR/XR

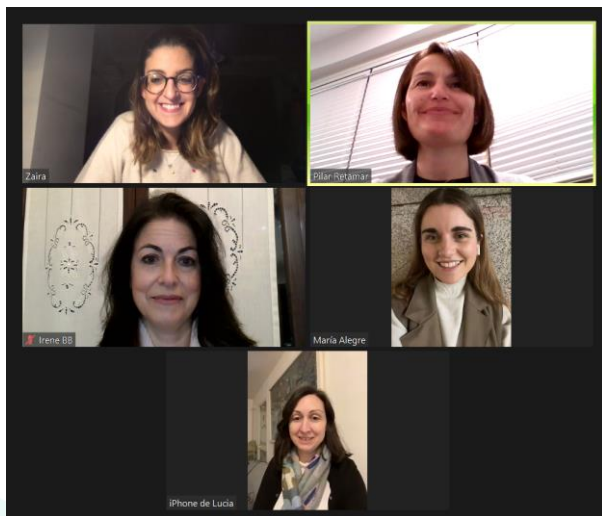
Se han descrito **resistencias crecientes** a los nuevos antibióticos

Utilizar los nuevos antibióticos para el tratamiento de infecciones por microorganismos sensibles **no ha demostrado beneficios añadidos** a otras alternativas

# ANTIBIÓTICOS NUEVOS: *Debemos* *protegerlos: ¡¡¡SI!!!*: ESTRATEGIAS

1. Desarrollar **guías de consenso** en base a epidemiología local reservándolos para situaciones clínicas VENTAJOSAS (MR)
2. Implantar **programas de asesoría** no impositiva para fomentar:
  1. Inicio en base a indicaciones consensuadas
  2. Desescalada precoz
  3. Terapia secuencial a vía oral precoz
  4. Tratamientos cortos
3. Disminuir las oportunidades de necesidad de la mano de **Equipos de Control de Infección** nosocomial-> disminuir incidencia de MR.

# Terminamos...y seguimos...



## Equipo Coordinador New SAFE

Zaira Palacios  
Lucía Valiente  
Irene Borrero  
Pilar Retamar



@PilarRetamar  
[pilaretamar@hotmail.com](mailto:pilaretamar@hotmail.com)  
pretamar@us.es  
pilar.retamar.sspa@juntadeandalucia.es



**Gracias por su atención**  
**Eskerrik asko zure arretagatik**  
**Gràcies per la seva atenció**  
**Grazas pola súa atención**

[correoautoría@gmail.com](mailto:correoautoría@gmail.com)