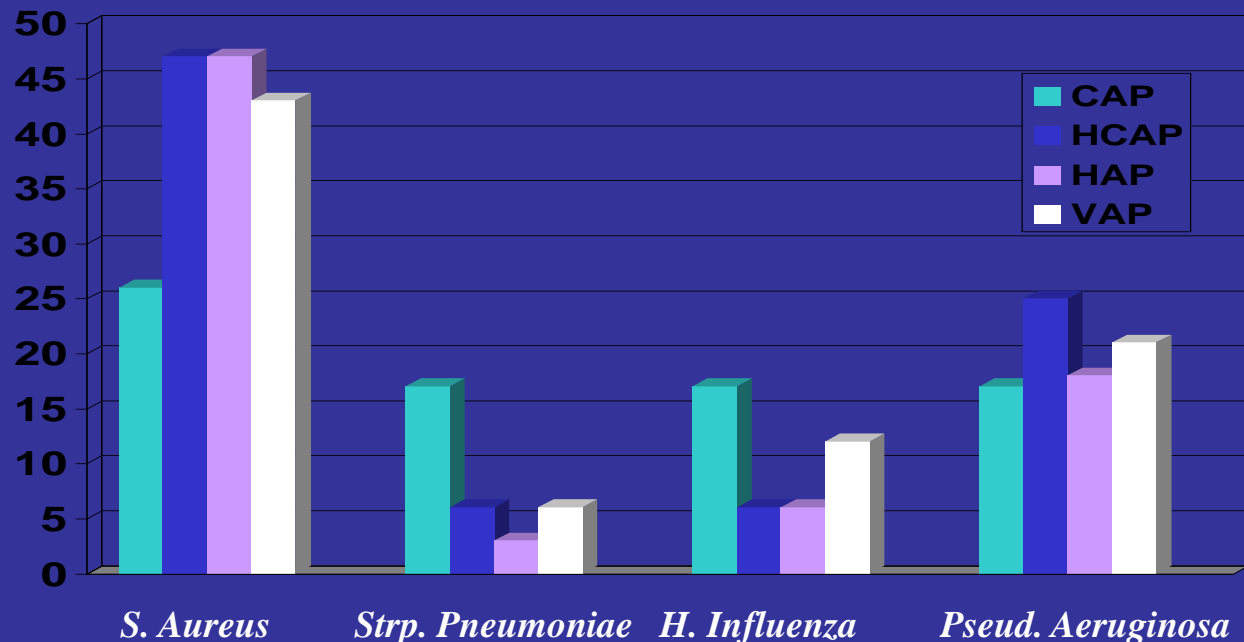


Tratamiento de la infección severa
por Bacilos Gram Negativos Multiresistentes
Pseudomona Aeruginosa multiresistente

Generalidades: infecciones por *Pseudomona aeruginosa*

- Patógeno nosocomial en pacientes con enfermedades de base. 10% de todas las infecciones intra-hospitalarias.
- Colonización favorecida por antibioterapia de amplio espectro.
- Elevada morbimortalidad: 18-61%.
- Etiología: Tracto respiratorio (28%); PPBB (24%); Orina (24%); Sangre (8.8%); ótico (7.2); intrabdominal (4.4%); otros (1.6%). (VIRA 2006)
- Mayor mortalidad en VAP que otros patógenos.



n=4543 59 Hospitals EEUU 2002-2003; Kollef Mh, et al Chest 2005

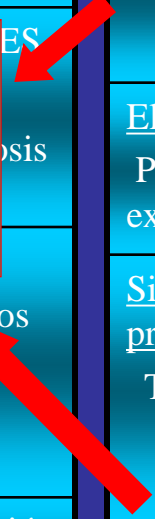
Patogenia: factores de virulencia

Elemento	Actividad
<u>Quimiotaxis y motilidad</u> Fimbrias, adhesinas, flagelo	Adhesión Infección
<u>Enzimas hidrolíticas</u>	Degradación
<u>Alginato</u> (exopolisacáridos)	ES osis
<u>Sistemas transportes exterior</u> Eflux MFS (major facilitator superfamily)	solventes orgánicos
<u>Exotoxinas</u> S, T, Y	Bloquean transducción de señales en cél infectada

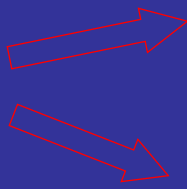
Inhibición por macrólidos

Elemento	Actividad
<u>Pigmentos</u> Piocianina, pioquelina	Colonización Daño endotelial
<u>Biofilm</u>	
<u>Elementos</u> Plásmidos, porinas mb externa	a Abs
<u>Sistemas de secreción de prots.</u> Tipos I, II y III	I y II transportan toxinas al exterior III :toxinas inyectadas a cél huésped directamente
<u>"Quorum sensing"</u>	Autoinductores según densidad celular

Mayor determinante virulencia
Asociado a infecciones agudas invasivas
AntiPcrV mejora supervivencia en modelos animales



Patogenia: factores huésped



- Epitelio respiratorio
- Macrófagos
- Neutrófilos
- Linfocitos T
- Toll Like Receptors
- Citokinas
- Complemento
- Surfactantes
- Syndecanos
- Óxido nítrico

Cuadro 136-1. Factores que predisponen a la aparición de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

TRANSGRESIÓN DE LAS BARRERAS CUTÁNEAS O MUCOSAS

- Quemaduras
- Fibrosis quística
- Dermatitis
- Traumatismo penetrante
- Operaciones
- Intubación endotraqueal
- Colocación a permanencia de un catéter en vena central
- Sondeo vesical
- Consumo de drogas inyectables

INMUNODEPRESIÓN

- Neutropenia
- Defectos cualitativos en leucocitos
- Hipogammaglobulinemia
- Defectos en la inmunidad mediada por células
- Transplantados
- Extremos de edad (lactantes y ancianos)
- Diabetes mellitus
- Corticoterapia
- Neoplasias
- SIDA

PERTURBACIÓN DE LA FLORA BACTERIANA NORMAL

- Administración de antibióticos de amplio espectro
- Exposición al entorno en hospital

- **Infección aguda**

1. **Pneumonía**

- . Comunitaria (1-5%)

- . Nosocomial (32% pneumonías por BGN;
26% NIH SENTRY)

 - 2o en frecuencia tras *S. Aureus*

- . Asociada a ventilación mecánica
(33% VAP)

2. **Bacteriemia: asociada a catéter (13%)
primaria (12%)**

2. **Piel y partes blandas**

3. **Tracto urinario**

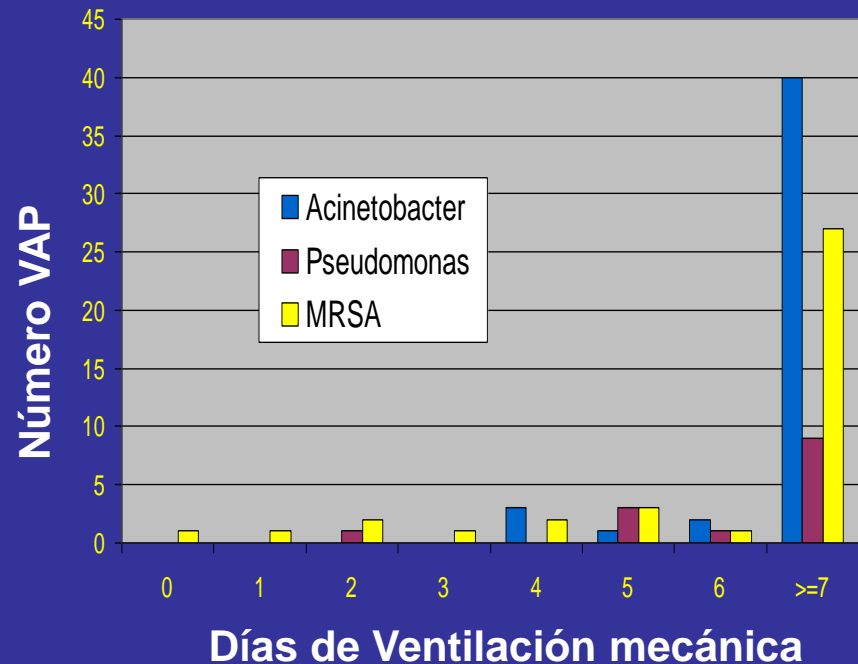
4. **Otitis externa maligna**

5. **Infecciones en inmunodeprimidos**

- **Infección crónica**

- **Fibrosis quística**

- **EPOC/ Bronquiectasias**



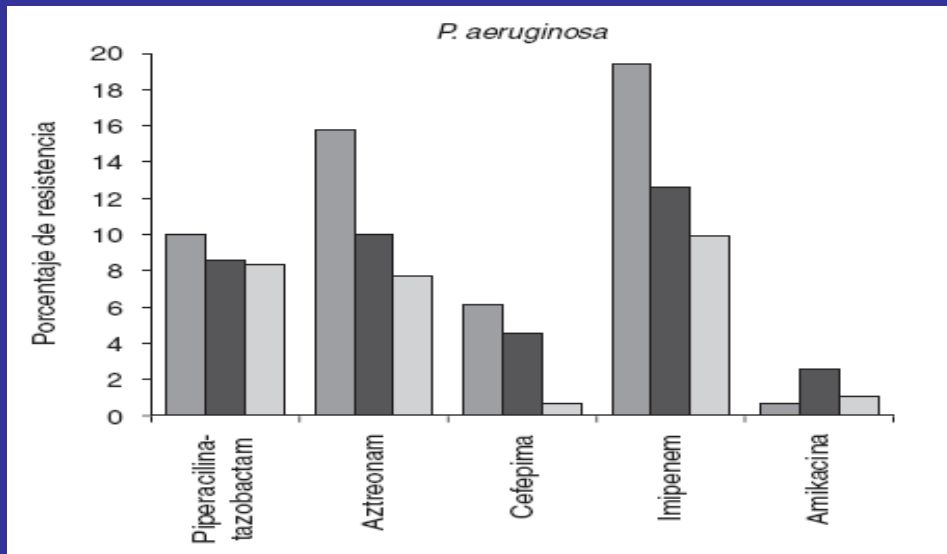
Pseudomona Aeruginosa Multiresistente PAMR

- Susceptibilidad disminuida a más de una de las cinco clases de atb:
 - . Cefalosporinas antipseudomónicas
 - . Carbapenems antipseudomónicos
 - . Penicilinas y combinaciones de B-Lactámicos con inhibidores de B-lactamasas
 - . Fluoroquinolonas antipseudomónicas
 - . Aminoglicósidos
- Panresistencia: sensibilidad disminuida a todos los atb recomendados para su erradicación.

Epidemiología *MDR pseudomonas*: magnitud del problema

La infección por *Pseudomona multiresistente* se asocia a: ingreso hospitalario reciente, institucionalización, coexistencia de patología pulmonar grave o tratamiento antibiótico reciente.

Supone un aumento en la estancia hospitalaria, los costes y la mortalidad.



**Limitado repertorio
de antibióticos útiles**

Falta de previsión de nuevos ATB

**Necesidad de tratamiento
empírico precoz y adecuado**

Porcentaje de resistencia a *Pseudomonas Aeruginosa* en infecciones nosocomiales

P. Aeruginosa resistente (%)

Antibiótico	NAVM	IUSU	BP/BRC
Amikacina	6.96	25	12.5
Aztreonam	34.85	36.84	45.45
Ceftazidima	27.97	27.78	40
Ciprofloxacino	26.05	32.43	56.25
Gentamicina	28.95	50	35.29
Imipenem	26.17	30.55	33.3
Piperacilin-tazobactam	20.87	20	37.5
Timetropim	86.96	88.23	100
Cefepima	26.60	36.67	43.75

NAVM: neumonia asociada a ventilación mecánica; IUSU: infecciones urinarias relacionadas con sondaje vesical; BP: bacteriemias primarias; BRC: bacteriemias relacionadas con catéter.

Tratamiento combinado frente a monoterapia en infecciones por *Pseudomona aeruginosa*

Pros tratamiento combinado

- Incremento de la posibilidad de que el patógenos sean sensibles a uno de los dos antibióticos prescritos.
- Prevención del desarrollo de resistencias
- Efecto aditivo o sinérgico de ciertas combinaciones (beta-lactámicos y aminoglicósidos)

Contras tratamiento combinado

- Aumento del riesgo de toxicidad
- Incremento de costes
- Superfección de microorganismos con mayor número de resistencias.

1. Actualmente: recomendada **terapia combinada** empírica inicial (2 o más fármacos antipseudomónicos). Importancia del patrón local de resistencias.

2. Una vez que se compruebe el patrón de resistencias del microorganismo causante de la infección: **monoterapia**.

Tratamiento combinado frente a monoterapia en infecciones por *Pseudomona aeruginosa*

Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis

THE LANCET Infectious Diseases Vol 4 August 2004

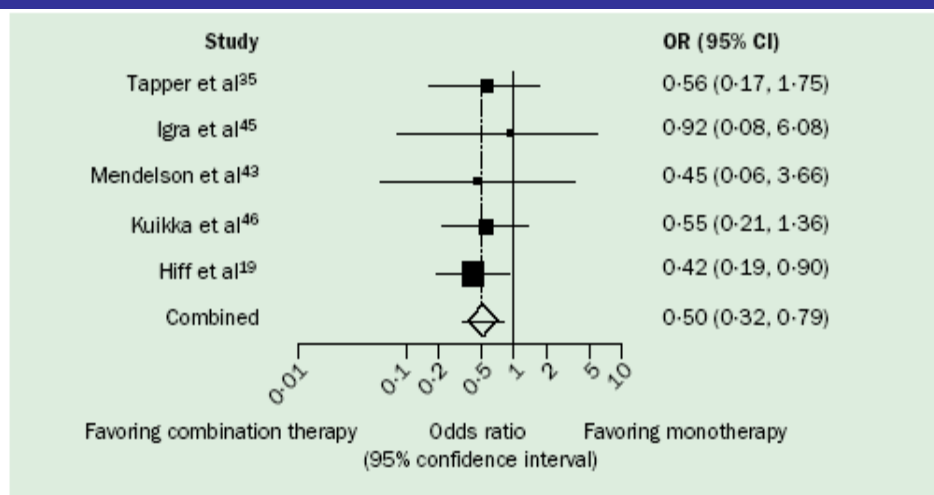


Figure 6. Analysis of studies comparing combination anti-infective therapy with monotherapy for reducing mortality of *Pseudomonas* spp bacteraemia. The size of the squares is proportional to the reciprocal of the variance of the studies. The summary odds ratio is 0.50 (95% CI 0.32–0.79), indicating a mortality benefit with combination antimicrobial therapy.

Subgrupo *Pseudomonas* beneficio a favor de terapia combinada:

OR 0.5 IC 0.3-0.79.

OR 1.24 (IC 0.74-2.09) al excluir aquellos pacientes que habían recibido monoterapia con aminoglicósidos

β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials

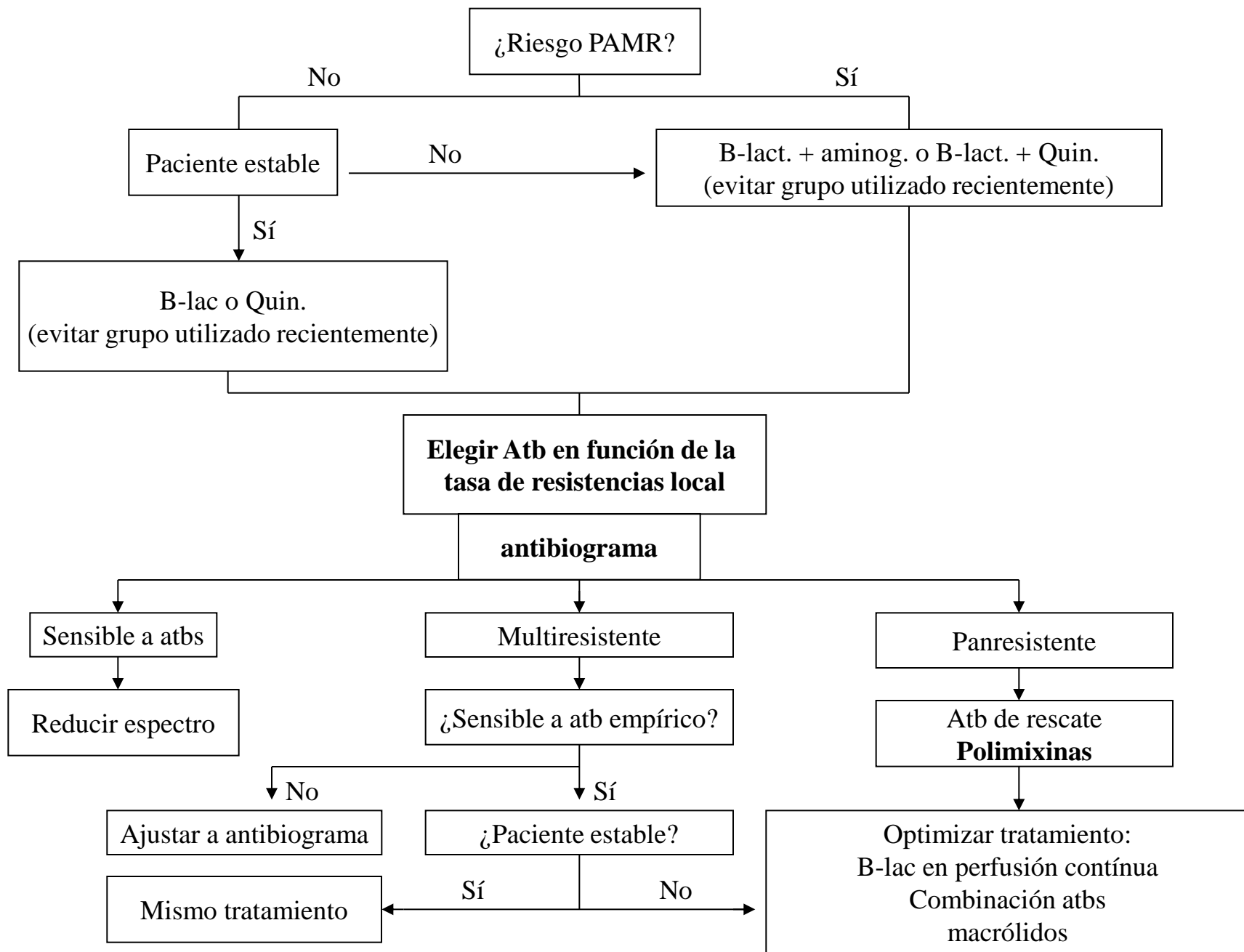
BMJ VOLUME 328 20 MARCH 2004

There is no difference in mortality when β lactam-aminoglycoside combination therapy is compared with β lactam monotherapy

Clinical failure and renal toxicity are more common with combination therapy

β lactam-aminoglycoside combination therapy does not improve clinical outcomes in patients with severe infections

Subgrupo *Pseudomonas*: OR 0.67 (IC0.03-14,3)



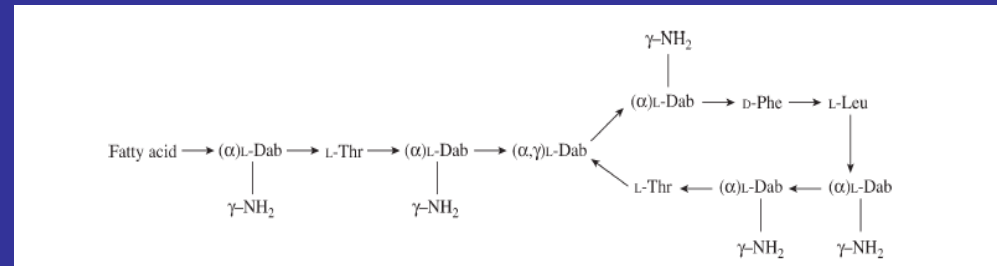
Opciones terapéuticas en infecciones por BGN multiresistentes

Polimixinas

Combinaciones
sinérgicas

Nuevos agentes

Polimixinas



- Polimixina B y Polimixina E (Colistina); Actividad bactericida
- Usados para tratamiento infecciones por BGN.
- Resistencia poco común.
- Activo frente a : *Pseudomonas a*, *A. baumannii*, *E. Coli*, *Enterobacter sp*, *Legionella sp.*, mayoría de *Stenotrophomonas maltophila*, ...
- No actividad: *Serratia Marcenscens*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus spp.*, Gram positivos, Cocos Gram negativos y anaerobios.
- Farmacocinética: no absorción vía oral. Baja distribución a cavidad pleural, paremquima pulmonar, tejido óseo y LCR.
- Efectos adversos: nefrotoxicidad (FRA por necrosis tubular aguda) y neurotoxicidad (vertigo, temblores, parestesias...)

Polimixinas

Dosis recomendadas de colistina iv, inhalada y intratecal

Vía de administración	Dosis(mg/Kg/día)	Formulaciones disponibles y preparación
Intravenosa	CICr 80-50 ml/min: 2.5-3.8 mg/Kg cada 12 horas CICr 50-10 ml/min: 2.5 mg/Kg cada 12-24 horas CICr <10 ml/min: 1.5 mg/Kg cada 36 horas	Viales de 66.6 mg Viales de 150 mg 50 mg col. Sulfato (o 80 mg sulfometano)= 1000000 U.
Inhalada	1-2 mg/kg/12 horas	1-2 viales diluidos en 2ml de SF0.9% instilados en la vía aérea o nebulizados
Intratecal	5 mg/24 horas el primer día 10 mg/24 horas los siguientes días	Administrar un volúmen total de 5 ml por dosis. La solución permanece estable 24 horas.

Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review

Alexandre Prehn Zavascki

Table 3. Studies assessing clinical efficacy of polymyxin B against multidrug-resistant Gram-negative bacteria

Demographics	Infections and treatments		Outcomes		
	pathogens (%)	daily dosage, mean (range) ^a /duration of treatment, mean days (range)	mortality ^b %	nephrotoxicity %	Ref.
<i>n</i> /mean age (years)/% males					
60/61/65	<i>A. baumannii</i> (77); <i>P. aeruginosa</i> (3); both (3); none identified (17)	1.1 (0.12–2.25) ^c /13.5 (1–56)	20	14 ^d	62
25 (29 episodes of infection)/55/52	<i>A. baumannii</i> (55); <i>P. aeruginosa</i> (41); <i>A. xylosoxidans</i> (3) ^e	day 1: 2.5–3 mg/kg/day ^f /19 (2–57)	48; 21 ^g	10 ^h	63
33/41/78	MDR <i>A. baumannii</i> (100)	1.3 (0.186–3.0) ⁱ /NA	27	21 ^j	64
13/51/NA	MBL-producing <i>P. aeruginosa</i> (100)	1.92 mg/kg/day (1.66–2.12) ^k	54	0 ^l	65
14/69/79	<i>P. aeruginosa</i> (79); <i>K. pneumoniae</i> (7); <i>A. xylosoxidans</i> (7); <i>Burkholderia</i> spp. (7)	NA ^m	64	NA	67

Conclusiones: Eficacia razonable polimixina B.

Importantes limitaciones de los estudios (no grupos control, muestras pequeñas, ...).

Nefrotoxicidad es menos frecuente y severa que en estudios previos.

Respuesta clínica y microbiológica tras tratamiento (colistina) de Neumonía por *Pseudomona Aeruginosa* y *Acinetobaster baumannii*

Serie, año	Agente casual (nº pacientes)	Comparador	Respuesta clínica n/total(%)	Respuesta microbiológica n/total (%)	Sobreinfecciones número
Levin, 1999	<i>Ps.Aer.</i> (6) <i>Ac.Baumannii</i> (14)	Ninguno	5/20 (25)	No disponible	0
Garnacho, 2003	<i>Ac. Baumannii</i> (14)	Imipenem	12/21 (57)	6/9 (67)	0
Linden, 2003	<i>Ps. Aer.</i> (18)	Ninguno	11/18 (61)	6/18 (33)	3
Markou, 2003	<i>Ps.Aer.</i> (11) <i>Ac. Baumannii</i> (4)	Ninguno	9/15 (60)	8/15 (53)	0
Kasakiou, 2005	<i>Ps. Aer.</i> (8) <i>Ac. baumannii</i> (10)	Ninguno	10/18 (56)	No disponible	0

Colistina: nefrotoxicidad

Serie, año	Nefrotoxicidad n/total (%)	Neurotoxicidad n/total (%)	Discontinuación
Levin, 1999	4/21 (19)	Ninguno	No
Garnacho-Montero, 2003	5/14 (36)	Ninguno	No
Linden, 2003	No recogido	1/23	1 (neurotoxicidad)
Markou, 2003	3/21 (14)	Ninguno	No
Kasakou, 2005	4/50 (8)	Ninguno	No
Falagas, 2005	1/18 (5.5)	Ninguno	No

Opciones terapéuticas en infecciones por BGN multiresistentes

Polimixinas

Combinaciones
sinérgicas

Nuevos agentes

Terapia combinada en infecciones graves por BGN

Dos categorías

■ Infecciones con cepas susceptibles a uno o los dos antibióticos:

- . Suma de efectos/ sinergia.
- . Menor dosis (toxicidad)
- . Reducir la aparición de resistencias.



Combinación más efectiva que monoterapia en infecciones por *Pseudomona* y En pacientes con bacteriemia y neutropenia. Finalización en monoterapia tras antibiograma igual de efectiva que combinación.

• Cepa sensible a un sólo antibiótico (panresistencia)

- Efecto aditivo o subaditivo en la actividad frente al microorganismo resistente
- Prevención resistencia al fármaco activo?

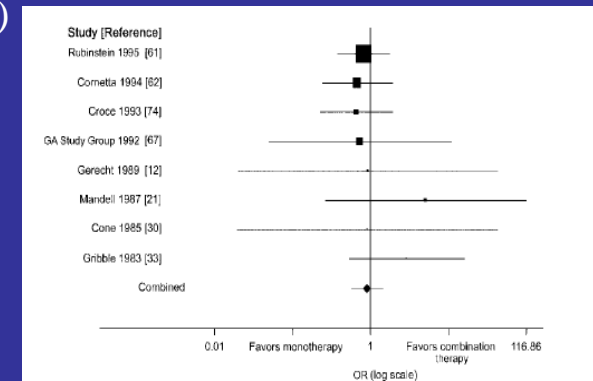
. Terapia combinada:

Infecciones con cepas susceptibles a uno o los dos antibióticos:

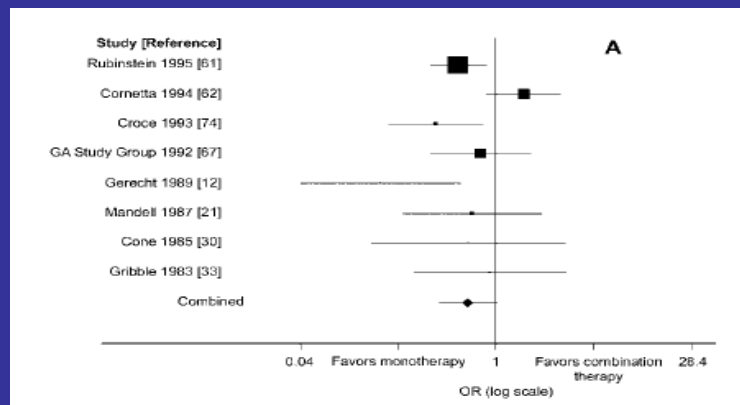
Effect of Aminoglycoside and β -Lactam Combination Therapy versus β -Lactam Monotherapy on the Emergence of Antimicrobial Resistance: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials

Efecto sobre aparición de resistencias y evolución clínica B-lactámico vs A-lact+ aminoglicósido:

- no diferencias en aparición resistencias. OR 0.90 (IC95 0.56-1.47)
- monoterapia se asoció a desarrollar superinfecciones
OR 0.32 (IC95 0.42-0.93).
- fracaso terapéutico menor en grupo de monoterapia
OR 0.62 (IC95 0.38-1.01). No diferencias en mortalidad.



Emergence of resistance



Fracaso terapéutico

Terapia combinada en infecciones graves por BGN

Dos categorías

■ Infecciones con cepas susceptibles a uno o los dos antibióticos:

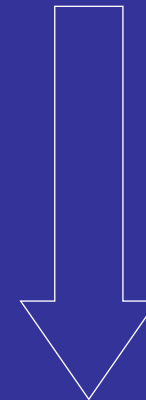
- . Suma de efectos/ sinergia.
- . Menor dosis (toxicidad)
- . Reducir la aparición de resistencias.



Combinación más efectiva que monoterapia en infecciones por *Pseudomona* y En pacientes con bacteriemia y neutropenia. Finalización en monoterapia tras antibiograma igual de efectiva que combinación.

• Cepa sensible a un sólo antibiótico (panresistencia)

- Efecto aditivo o subaditivo en la actividad frente al microorganismo resistente
- Prevención resistencia al fármaco activo?



Ticarcillin-tobramycin-rifampin: in vitro synergy of the triplet combination against *Pseudomonas aeruginosa*.

Zuravleff et al. J Lab Clin Med. 1983 Jun;101(6):896-902.

- 33 isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.
- When rifampin was added to ticarcillin-tobramycin, a synergistic interaction was observed for all 33 isolates.
- Furthermore, of the 16 isolates resistant to ticarcillin and/or tobramycin, eight were inhibited by attainable concentrations of all three antibiotics in combination.

Cepas resistentes a Ticarcilina y tobramicina respondían al añadirse Rifampicina.

Combinación ticarcilina- rifampicina

Addition of rifampin to ticarcillin-tobramycin combination for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: assessment in a neutropenic mouse model.

Zuravleff et al. 1984 Jun;103(6):878-85

Treatment with the triple combination, ticarcillin plus tobramycin plus rifampin (43 mg/kg), was significantly superior to the double combination of ticarcillin plus tobramycin (p less than 0.01).

Addition of rifampin to combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: prospective trial using the Zelen protocol.

J A Korvick, J E Peacock, Jr, R R Muder, R R Wheeler, and V L Yu University of Pittsburgh, Pennsylvania 15261.

- 121 pacientes con pseudomonas bacteriemia.
- Terapia standard (B-lactamic+ aminoglic.) vs Rif.+ terapia standard

Mortality at:		
5 days	3 (2/63)	5 (3/58)
10 days	11 (7/63)	21 (12/58)
14 days	17 (11/63)	24 (14/58)

P no significativa

Bacteriologic failure (persistencia hemocultivos positivos o recidiva):

1.7 Triple terapia vs 14.3 terapia standard (p<0.018)

10 recidivas: no acúmulo de resistencias

Conclusiones: Rifampicina contribuye a la eficacia del tratamiento antipseudomónico.

Rifampicina puede ser considerada como terapia adyuvante en infecciones severas por *Pseudomona A.* que no respondan a combinaciones standard.

Combinaciones sinérgicas

Novel Antibiotic Combinations against Infections with Almost Completely Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species

James J. Rahal

Infectious Disease Section and Lang Research Center, New York Hospital Queens, and Department of Medicine, Weill College of Medicine, Cornell University, New York, New York

<i>P. aeruginosa</i> (in vitro)	
Ticarcillin, tobramycin, rifampin	[8]
Cephalosporins, quinolones	[21]
Ceftazidime, colistin	[22]
Macrolides, tobramycin, trimethoprim, rifampin	[20]
Polymyxin B, rifampin	[19]
Polymyxin B, imipenem	[11]

<i>A. baumannii</i> and <i>P. aeruginosa</i> (clinical)	
Cefepime, amikacin	[25]
Polymyxin B plus 1 or more of the following: a carbapenem, aminoglycoside, quinolone, or β -lactam	[26]

Mecanismo desconocido

Imipenem + polimoxinas:

porinas de membrana,
aumentando la permeabilidad a
imipenem.

PAMR y combinaciones en estudios clínicos

- Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of beta-lactam resistance.

Dubois et al. J Clin Microbiol. 2001 Jun;39(6):2072-8.

Estudio retrospectivo

N= 64 pacientes;

PAMR.

(p12, panresistente, solo sensible a colistina)

Cefepime y amikacina “menos inefectivos”

VAP: 78% casos.

44/64 sobreviven.

TABLE 2. Antimicrobial susceptibilities of 26 selected multiresistant strains of *P. aeruginosa* P12 isolated during the outbreak and the *P. aeruginosa* P12 reference strain (CIP 33359)

Antimicrobiol agent	MIC (mg/liter) for:			MIC breakpoint ^a (mg/liter)
	Multiresistant P12 strains		CIP 33359	
	Range	Mode		
Ticarcillin	>512	>512	16	≤16->64
Ticarcillin + clavulanic acid	≥512	>512	16	≤16->64
Piperacillin	256->512	>512	4	≤16->64
Piperacillin + tazobactam	256->512	512	4	≤16->64
Cefoperazone	256-512	256	8	≤4->32
Cefsulodin	128-256	128	2	≤8->32
Cefotaxime	>512	>512	16	≤4->32
Ceftazidime	32-128	64	2	≤4->32
<u>Cefepime</u>	32-64	32	1	≤4->32
Cefpirome	64-128	64	2	≤4->32
Aztreonam	16-128	32	4	≤4->32
Imipenem	32-64	64	2	≤4->8
Gentamicin	8-64	32	2	≤4->8
Tobramycin	128-256	128	1	≤4->8
<u>Amikacin</u>	32-128	64	8	≤8->16
Netilmicin	>512	>512	8	≤4->8
Fosfomicin	>512	>512	8	>32
Ciprofloxacin	32-128	64	0.5	≤1->2

Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections

Magdalena E. Sobieszczyk^{1*}, E. Yoko Furuya¹, Christine M. Hay², Preeti Pancholi³,

Análisis retrospectivo; 25 pacientes UCI, infección pulmonar por MDR- BGN.

55% acinetobacter; 45% pseudomonas

Tratamiento: Polimixina (iv +/- aerosol) en combinación:

12 casos sólo sensibles a Polimixina

imipenem or meropenem	19 (65)
amikacin	8 (28)
tobramycin	3 (10)
cefepime	3 (10)
quinolone	2 (7)
ampicillin–sulbactam	3 (10)
aztreonam	1 (3)

Mortalidad: 21% (finalización tratamiento); 48% global.

No exitus en grupo de Pseudomonas.

3 pacientes presentaron nefrotoxicidad (no discontinuación).

Conclusiones: Polimixina B en combinación con otros ATB puede ser considerada una opción razonable y segura en el tratamiento de infecciones causadas por BGN multiresistentes.

Opciones terapéuticas en infecciones por BGN multiresistentes

Polimixina B

Combinaciones
sinérgicas

Nuevos agentes

Nuevos agentes (1)

Efficacy of Tachyplesin III, Colistin, and Imipenem against a Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* Strain^v

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2007, p. 2005–2010

Tachyplesin: polipéptido con actividad frente a BGN, Gram positivos y antifúngico.

2 cepas *Ps. Aeruginosa*: ATCC27853 (sensible); “clinical isolate” panresistente

TABLE 1. Effects of tachyplesin III, colistin, and imipenem in a mouse model of *P. aeruginosa*-induced sepsis

Treatment ^a (mg/kg)	Bacterial lethality ^b				Blood culture result (24 h postchallenge)			
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>P. aeruginosa</i> clinical isolate		No. positive/total no. of mice		CFU/ml (mean ± SD) of:	
	No. of mouse deaths/total no. of mice (%)	No. of mouse deaths within 24 h/total no. of mice	No. of mouse deaths/total no. of mice	No. of mouse deaths within 24 h/total no. of mice	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. aeruginosa</i> clinical isolate	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. aeruginosa</i> clinical isolate
Sodium chloride control	20/20 (100)	8/20	20/20 (100)	7/20	20/20	20/20	$5.8 \times 10^7 \pm 0.8 \times 10^7$	$7.9 \times 10^7 \pm 2.2 \times 10^7$
Tachyplesin III (1)	6/20 ^c (30)	2/20	6/20 ^c (30)	1/20	7/20 ^c	10/20 ^c	$3.6 \times 10^3 \pm 0.6 \times 10^3$ ^c	$5.0 \times 10^3 \pm 0.9 \times 10^3$ ^c
Colistin (1)	8/20 ^c (40)	2/20	6/20 ^c (30)	1/20	8/20 ^c	13/20 ^c	$6.0 \times 10^4 \pm 1.7 \times 10^4$ ^c	$1.4 \times 10^4 \pm 8.6 \times 10^3$ ^c
Imipenem (20)	6/20 ^c (30)	1/20	16/20 (80)	4/20	6/20 ^c	10/20	$2.8 \times 10^3 \pm 0.4 \times 10^3$ ^c	$8.7 \times 10^6 \pm 2.9 \times 10^6$
Tachyplesin III (1) and imipenem (20)	1/20 ^{c,d} (5)	0/20	2/20 ^{c,d} (10)	0/20	1/20 ^{c,d}	3/20 ^{c,d}	$1.1 \times 10^1 \pm 0.1 \times 10^{1c,d}$	$1.6 \times 10^1 \pm 0.2 \times 10^{1c,d}$
Colistin (1) and imipenem (20)	2/20 ^{c,d} (10)	0/20	3/20 ^{c,d} (15)	1/20	2/20 ^{c,d}	3/20 ^{c,d}	$4.6 \times 10^1 \pm 0.5 \times 10^{1c,d}$	$5.2 \times 10^1 \pm 1.5 \times 10^{1c,d}$

^a Treatment was carried out immediately postchallenge.

^b Mortality was monitored for 72 h following the challenge.

^c $P < 0.05$ (Fisher's test) or $P < 0.05$ (Bonferroni's test) versus the control group.

^d $P < 0.05$ (Fisher's test) or $P < 0.05$ (Bonferroni's test) versus the singly treated group.

Nuevos agentes (2)

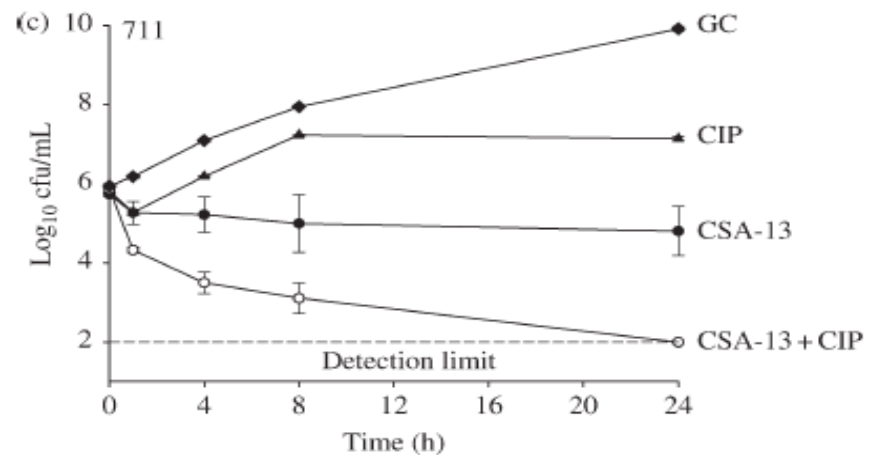
Potential synergy activity of the novel ceragenin, CSA-13, against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, including multidrug-resistant *P. aeruginosa*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 61, 365–370

50 cepas, de ellas 22 MDR, con una CMI para CSA-13 de 8 mg/L.

Sinergia en combinación con cefepime y quinolonas.

Mecanismo de permeabilización de la membrana?



Nuevos agentes (3)

In Vitro Activities of Tritrpticin Alone and in Combination with Other Antimicrobial Agents against *Pseudomonas aeruginosa*[∇]

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2006, p. 3923–3925

Tritrpticin: polipéptido de 13 AA.

20 cepas PAMR.

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	50%	90%
Tritrpticin	1–8	2	8
Colistin	0.5–8	4	8
TZP	4–>256	16	256
Ceftazidime	1–256	16	128
Imipenem	0.50–64	4	32
Amikacin	1–64	2	16
Ciprofloxacin	0.50–32	4	16

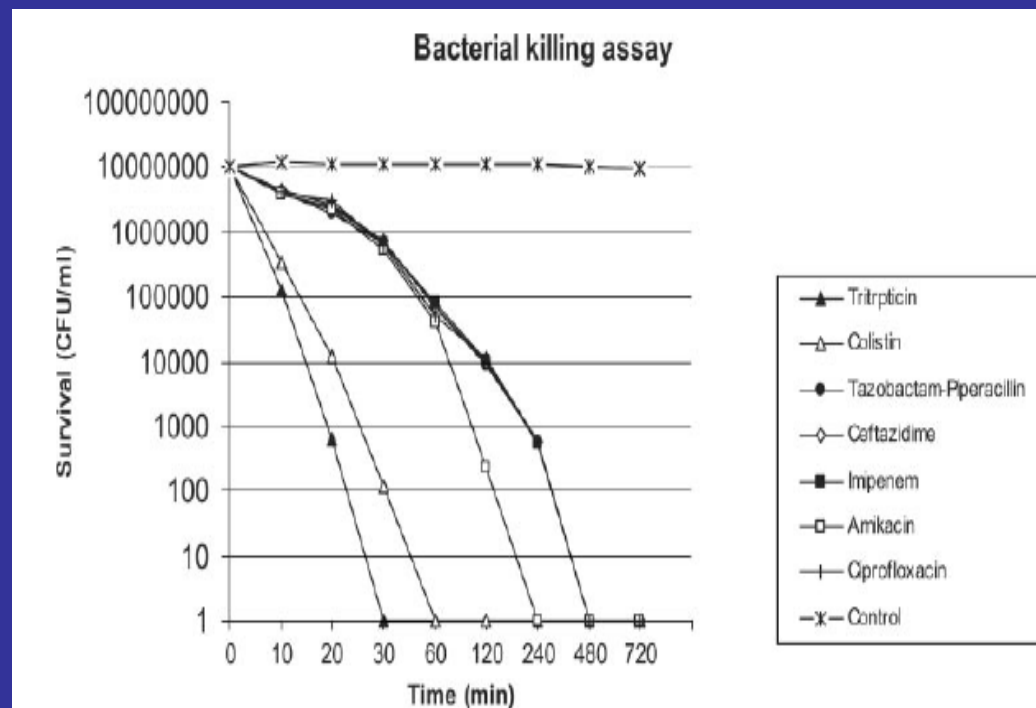


FIG. 1. Time-kill kinetics of tritrpticin and six antibiotics against *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Conclusiones:

Potente actividad bactericida frente PAMR, comparable con colistina.

Posible la coadministración con B-lactámicos.

Conclusiones

- Existen pocas opciones terapéuticas en infecciones graves causadas por BGN (A. Baumannii y Pseudomonas) multiresistentes.
- Polimixinas continúan siendo los agentes más efectivos.
- Combinaciones con actividad in vitro en casos de panresistencia.