

Antibióticos

Resistencias y “nuevos”
usos basados en la
evidencia.

José-Román Muñoz del Rey
Microbiología

Particularidades de los antibióticos

-Alta eficacia y seguridad

-Impacto ecológico

- uso apropiado de antibióticos: no sólo correcto, sino también en la dosis y duración adecuadas para no promover el desarrollo de R.

-Forma indirecta: Eliminación de flora normal
 Selección cepas resistentes

-No existe una previsión inmediata de comercialización de nuevos antibióticos de amplio espectro, en especial frente a enterobacterias.

-Implantar programas para optimización de Tto antimicrobiano.

Fernández-Urrusuno R, Flores-Dorado M, Vilches-Arenas A, Serrano-Martino C, Corral-Baena S, Montero-Balosa MC. Adecuación de la prescripción de antibióticos en un área de atención primaria: estudio descriptivo transversal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.05.0042>

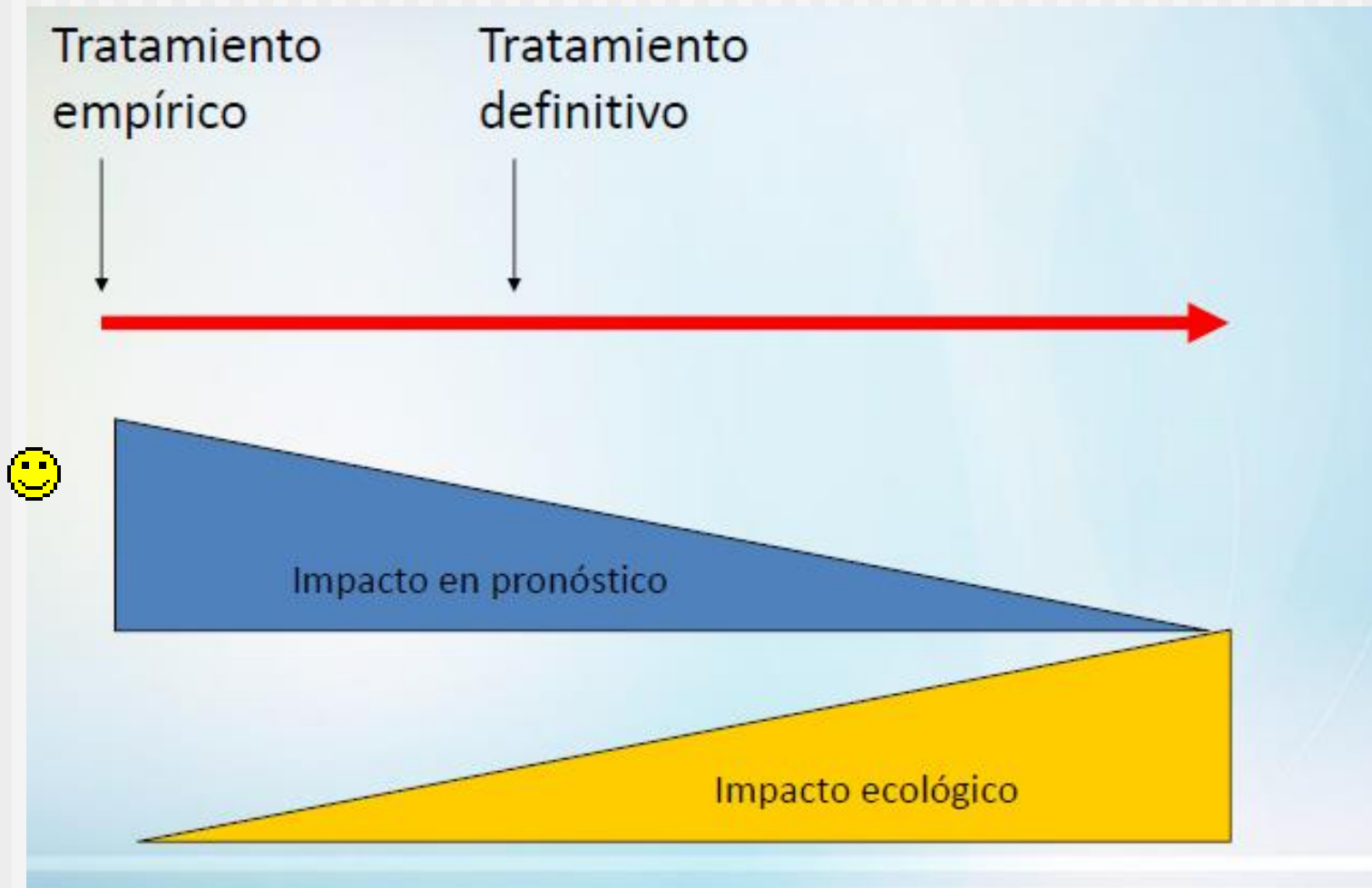
“Existe un alto grado de inadecuación en la prescripción de antibióticos (alrededor del 80% de las ocasiones) en atención primaria.”

Alvez F. Uso racional de Antibióticos en las infecciones mas comunes de los niños *An Pediatr Contin* 2010, 8(5): 221-30

Exposición a AB: 70 % de los lactantes menores de 7 meses

La decisión de prescribir un antibiótico puede afectar desfavorablemente a otros niños y este hecho también faculta a los médicos porque significa que por cada antibiótico no prescrito varios niños están protegidos de potenciales consecuencias (Irts, bronquioltis, etc.)

Impacto tto antibiótico



Datos locales. HVP

Sensibilidad de Escherichia coli,

S. aureus

AB	2010	2014		2010	2014
ampicilina	40	35	clind	76	83
Amox/ clav	74	68	fosfo	94	92
ciprofloxac	65	63	line	100	100
fosfomicina	95	95	eritro	71	7
imipenem	100	99	mupir	100	91
TxS	67	66	oxa	78	59
BLEE	95	88	rifam	99	100

Acinetobacter baumannii

“Nuevos” usos de antibióticos

- Biomarcadores
 - Emisión de informes lab microbiología
 - Terapia Secuencial Antibiótica
 - Desescalar / Reducir espectro.
 - Duración de los tratamientos
- Pd.: Basados en la mayor evidencia, sin renunciar a la eficacia clínica.

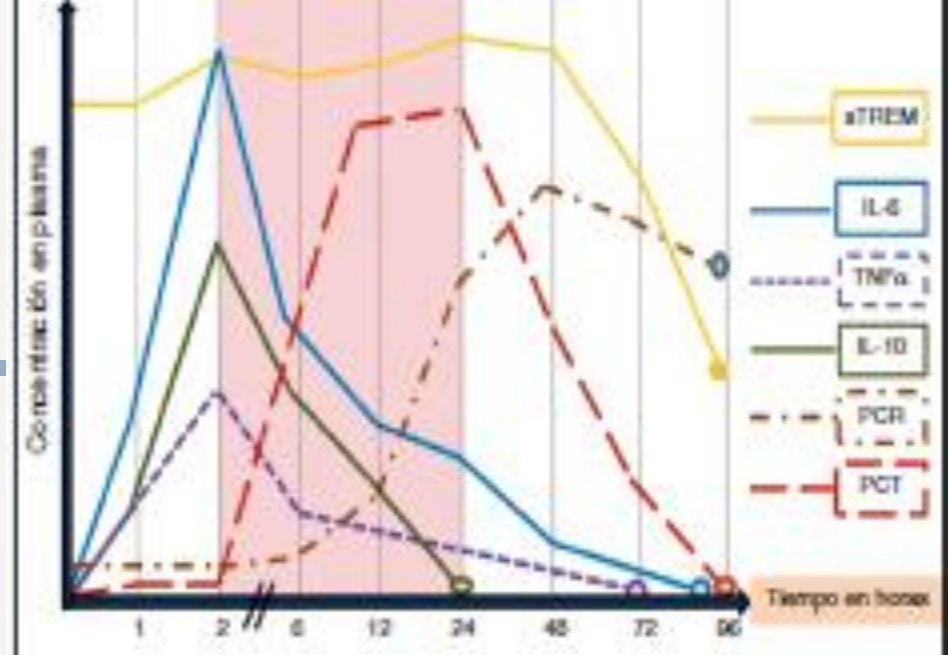
1. Biomarcadores

- BRIeI: Molécula indicadora de patología
- Sepsis en SUH (60%).
- Definición fácil, pero criterios inespecíficos
- PCR, PCT, lactato
- Acortamiento de tratamientos, sin incidencia en recaídas, ni en mortalidad

Procalcitonina

■ PCT

- Se eleva en el torrente sanguíneo a las 2-6 h
- valores máximos se encontrarán a las 12-36 h
- Semivida de 20-30 h.
- Una reducción de 30-50% de PCT en sangre (estímulo ha cesado o proceso en resolución)
- Independiente de Comorbilidades.



Procalcitonina en infecciones respiratorias

- Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial



Otros biomarcadores

- IL-6 , IL-8. Muy sensibles y específicos. PED
- Neopterin, infección vírica, ideal en I Resp
- PCR, inespecífico.
- MIF(tardío) , sTREM 1 (bacterianas, fúngicas)
- Adrenomedulina: Estratificación riesgo NAC
 - Aumenta en sepsis , Vm corta
- Lactato No distingue sepsis
Hipoperfusión e hipoxia celular

2. Emisión de informes

- Funcionamiento del laboratorio de Microbiología
- Eficiencia y coordinación
- Rapidez de emisión de resultados.
- Acortamiento de tratamientos y en el menor consumo de Ab.

Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use. JAC 2008,428-435

J. J. Kerremans^{1*}, P. Verboom², T. Stijnen³, L. Hakkaart-van Roijen², W. Goessens¹, H. A. Verbrugh¹ and M. C. Vos¹

Rotterdam, The Netherlands

Ensayo clínico aleatorizado. 2 años

1498 pacientes, 752 flujo normal/ 746 flujo rápido.

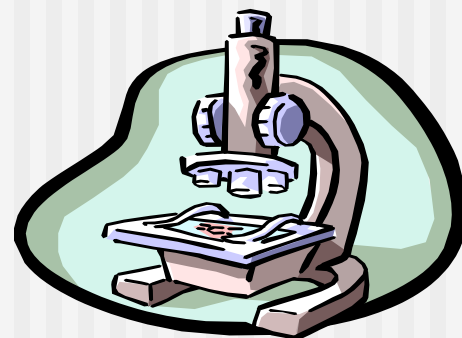
Consumo de Ab menor (6DDD / paciente)

Mayor rapidez en los cambios de tratamiento

Disminución uso de Antibióticos, pero no la Mortalidad

Emisión de informes HVP

- FORTALEZAS
- Convencidos.
- Pruebas rápidas.
- Informe de positivos.
- Emisión antes de las 11 h (SIL)
- DEBILIDADES
- Transmisión a Cornalvo. Ajeno a Microbiología
- Rentabilidad de ciertas muestras
- Datos de Resistencia locales



3 T.S.A. (Terapia Secuencial Antibiótica)

-Cambio a vo en infecciones graves

- IV ==> oral ==> alta hospitalaria



-Romper la idea de que vo.no es comparable a v.p.

- Biodisponibilidad y tolere la v.o.

- mejoría clínica

- coste

Biodisponibilidad

- 100 % Levofl. Metronidazol, TxS, linezolid
- 90 % Clindamicina , moxifloxacina
- 75-85% Ciprofloxacino
- 60-85 % Amoxicilina, Amox-Clav
- 50-60 Cefixima
- 40 % Ampicilina, Aztreonam
- 30-55 Eritromicina
- 30 % Fosfomicina

Ventajas para el paciente

- Aumento de conveniencia, confort y movilidad
- Mayor predisposición a recibir terapia oral en el tiempo adecuado
- Menor riesgo de sufrir complicaciones de la hospitalización
- Posibilidad de egreso temprano del Hospital

Ventajas Económicas

- Reducción de costos en adquisición de fármacos
- Reducción de costos de preparación de antibióticos en farmacia
- Reducción de costos añadidos a la administración IV (catéteres, jeringuillas, soluciones etc)
- Reducción de las complicaciones infecciosas o no, ligadas a la administración IV (flebitis)
- Reducción del tiempo de trabajo de enfermería ligado a la administración IV
- Reducción de costos en la monitorización de los antibióticos.
- Reducción de la Estancia Hospitalaria
- Reducción de costos ligados a la hospitalización (infecciones nosocomiales)

Tabla 3. Ventajas de la Terapia Antimicrobiana Secuencial.

INDICACIONES ACTUALES DE TERAPIA SECUENCIAL

- Neumonía extrahospitalaria y nosocomial.
- Infección intraabdominal.
- Neutropenia febril.
- Infección urinaria alta.
- Bacteriemia.
- Infección de piel y partes blandas.
- Infección osteoarticular.
- Enfermedad pélvica inflamatoria.

INFECCIONES NO CANDIDATAS A TERAPIA SECUENCIAL

- Endocarditis estafilocócica izquierda.
- Infecciones protésicas endovasculares.
- Meningitis y absceso cerebral.
- Abscesos no drenados.

Empiemas y mediastinitis.

Niveles de Evidencia en TSA

Guías SEIMC: www.seimc.org

- Bacteriemia por *S. aureus* sensible a oxacilina, en especial por un catéter intravascular ya retirado, dos semanas con una **quinolona 4^a y rifampicina** (IB).

En pacientes con endocarditis derecha por SASO (IA).

-Bacteriemia por *SARM*, **linezolid** vo similar a **glucopéptidos iv** (IIB).

-Endocarditis izquierda por *S. viridans* sensible a penicilina, parece adecuado realizar TSA con **amoxicilina** a altas dosis (IB) e incluso con **quinolonas 4^a** (IIB).

-- **Ciprofloxacino y metronidazol** vo / adecuada para Inf intraabdominales (IIB).

- TSA en niños o adultos con neutropenia febril se considera adecuada siempre que no presenten inestabilidad hemodinámica, fallo multiorgánico, neumonía o infección grave de partes blandas (AI).

Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with **community-acquired pneumonia**: implications for practice guidelines. **JAMA** 1998 May 13;279(18):1452-7.

“Una vez conseguida la estabilidad clínica raramente (<1%) se produce un agravamiento de la enfermedad y deterioro clínico de los pacientes”

ORIGINAL INVESTIGATION

Effect of a 3-Step Critical Pathway to Reduce Duration of Intravenous Antibiotic Therapy and Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia

A Randomized Controlled Trial

Jordi Carratalà, MD; Carolina Garcia-Vidal, MD; Lucía Ortega, MD; Núria Fernández-Sabé, MD; Mercedes Clemente, MD; Ginesa Albero, MSc; Marta López, MD; Xavier Castellsagué, MD; Jordi Dorca, MD; Ricard Verdaguer, MD; Joaquín Martínez-Montauti, MD; Frederic Manresa, MD; Francesc Gudiol, MD

Arch Intern Med 2012; 72: 922-928

Reducción de 3 pasos en NAC

	3 pasos	habitual
Multilobar pneumonia, No. (%)	50 (25.0)	46 (22.9)
Severity risk class, No. (%)		
I, II, III	77 (38.5)	76 (37.8)
IV	88 (44.0)	92 (45.8)
V	35 (17.5)	33 (16.4)
Pneumonia severity index, mean (SD), score	100.5 (32.5)	101.1 (31.5)

Curación, **duración tto IV**, reingresos, mortalidad

4. Desescalar

- Reducir el espectro.Datos microbiológicos
- Recomendaciones sobre Carbapenemas.
Paso a Ertapenem, si BGN por BLEE
Paso a AmoxClavulánico si BGN sensible.
- Programa de Asesoramiento y Control de Tratamiento Ab. (PACTA)
 - Revisiones diarias IV > 5 d, Oral > 8d,
Carbapenem, Levofloxacinó I.V., AminoG.

Alfonso del Arco¹,
Begoña Tortajada²,
Javier de la Torre¹,
Julián Olalla¹,
José Luis Prada¹,
Natalia Montiel³,
Javier García-Alegria¹.

Programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico en un hospital de segundo nivel: resultados de un año de actuación

¹Grupo de Enfermedades Infecciosas. Unidad Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella

²Unidad de Farmacia Hospitalaria. Hospital Costa del Sol. Marbella

³Unidad de Microbiología. Hospital Costa del Sol. Marbella

Rev Esp Quimioter 2011;24(2):96-98

-Programa multidisciplinar de consejo terapéutico no impositivo.

276 intervenciones, 90 % aceptadas desescalado, dosis, vía,..

Imipenem (78 casos), ertapenem (44), cefepime (40), linezolid (21), meropenem (16) y aztreonam (15)



30 6/92

HAMILTON CIVIC HOSPITALS
PHARMACY DEPARTMENTS



CIPROFLOXACIN ORAL = I.V. THERAPY



oral Ciprofloxacin is:

- *very well absorbed*
- *well tolerated*
- *less expensive*

Usual oral dose: 500 mg bid

**PLEASE SWITCH FROM
I.V. (\$64/DAY)
TO
ORAL (\$4.8/day)
AS SOON AS POSSIBLE**

(Patient's Name)

(Date)

ATTACH TO FRONT OF PATIENT'S CHART
Approved: Pharmacy & Therapeutics Committee April 1992

5. Duración del tto

- En q' se basa la duración? Cultura, tradición
- Modelos experimentales, osteomielitis. 4-6 semanas, 1 semana
- Respuesta clínica
 - Reflexión breve
 - Leucocitosis, Fiebre,
 - Miedo es prudencia excesiva, o recaída.
 - Buscar evidencias eficaces
- Acortamiento de tratamientos

Experiencias en pediatría

	Exp.	Comp.	Comentario	Referencia
NAC	3 días	5 días	1000 pacientes NAC no grave	Lancet 2002
NAC	3 días	5 días	> 2000 pacientes NAC no grave	BMJ 2004
Meningitis	4 días	7 días	100 pacientes	PIDJ 2000
Cólera	1 dosis	12 dosis	180 pacientes	Lancet 2005
Artritis séptica	10 días	30 días	130 pacientes	CID 2009
Osteomielitis	21 días			ICAAC 2010

Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases.

[Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ; Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group.](#)
Ped Infect Dis J. 2010; 29: 1123

Duración incierta 1-2 meses, TSA tras 1- 2 semanas vía IV

Aleatorizan Clindamicina o Cef 1^a 20-30 días tras una fase iv de 2-4 d

Suspensión: Signos remiten y PCR baja ≤ 20 mg/L

Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

Torsten Sandberg, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman

Lancet 2012; 380: 484-90

Estudio prospectivo en 21 hospitales de Suecia

- **248 Mujeres > 18 años con diag. de Pielonefritis aguda**
- **Aleatorización a 7 vs. 14 d de ciprofloxacino 500 mg/12 h vo**
- **Curación 97% con 7 d vs 96% con 14 d (dif. no signif.)**
- **27% con bacteriemia por *E coli* / *Atento a la Sensibilidad***

5. Tratamientos cortos

Dunbar LM et al. High-dose, short-course levofloxacin for **community-acquired pneumonia**: a new treatment paradigm. Clin Infect Dis. 2003;37:752-60

-750 mg de levofloxacino/día durante 5 días fue al menos tan eficaz como 500 mg de levofloxacino/día durante 10 días

Runyon BA et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of **spontaneous bacterial peritonitis**. A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology. 1991;100:1737-42

No diferencias erradicación, recidivas, mortalidad. **Control foco.**

Resistencia al tratamiento. Tratamiento de la infección por el ácido fólico. MD

5. Tratamientos cortos

Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for **ventilator-associated pneumonia** in adults: a randomized trial. JAMA. 2003;290:2588-98.

- Prospectivo y aleatorizado, doble ciego, 51 UCI
- 401pac, 197 **8d**/ 204 **15d**
- No diferencias en mortalidad₂₈, ni recurrencias
- Si en consumo y Recurrencias por MR

5.Tratamientos cortos

Emilio Maseda * y Fernando Gilsanz. Duración del tratamiento en la **infección abdominal**. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 2):49-52 H.La Paz, Madrid

-Estudios prospectivos: con IIA localizada recibieron tratamiento antibiótico sólo durante 2 días, mientras que aquellos con peritonitis más extensa hasta 5.

-Niega a fijar duración del tto. Clínica: ausencia de leucocitosis, apirexia y la recuperación del funcionalismo intestinal.

Tabla 1

Recomendaciones sobre la duración del tratamiento antibiótico en la infección intra-abdominal

Duración tratamiento antibiótico	Indicación
24 h	<ul style="list-style-type: none">– Lesión intestinal por traumatismo penetrante de < 12 h de evolución– Perforación gastroduodenal o de yeyuno proximal, en ausencia de tratamiento antiácido o quimioterapia de menos de 24 h de evolución– Apendicitis o colecistitis sin evidencia de gangrena, perforación o absceso con intervención precoz y efectiva
3 días	<ul style="list-style-type: none">– Infección leve-moderada, sin factores de riesgo de mala evolución y control de foco adecuado
5 días	<ul style="list-style-type: none">– Infección grave en el paciente sin shock séptico, control de foco adecuado, recuperación del funcionalismo intestinal

Adaptada de Guirao et al²⁷.

Conclusiones



La duración óptima en el tratamiento antibiótico de la IIA, al igual que en otras infecciones, debería pasar por **una estrategia individualizada**, aplicando protocolos prácticos de interrupción del tratamiento antibiótico que atiendan a **parámetros clínicos** y **de laboratorio**, o bien utilizando marcadores biológicos como la PCT, que no se vean afectados por el proceso inflamatorio quirúrgico y sirvan como guía de la carga bacteriana y de la duración del tratamiento antibiótico.