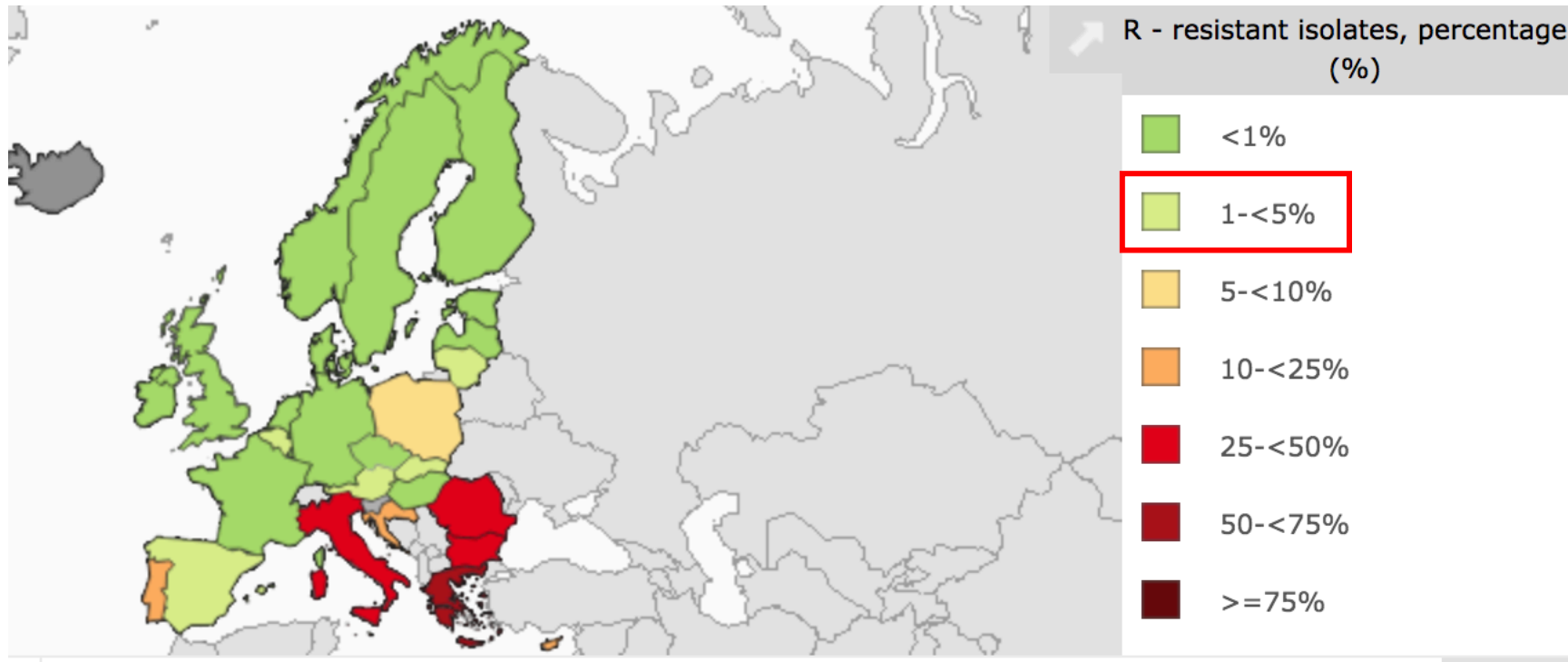
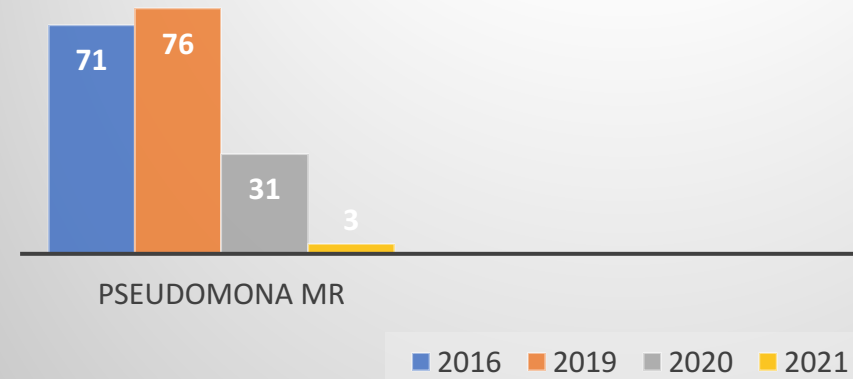


## *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems 2019

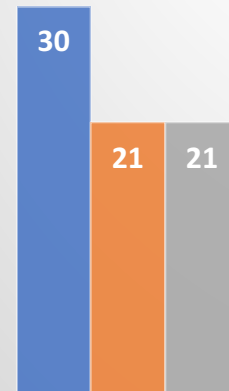


# Aislamientos Microbiología (2019, 2020, hasta abril 2021)

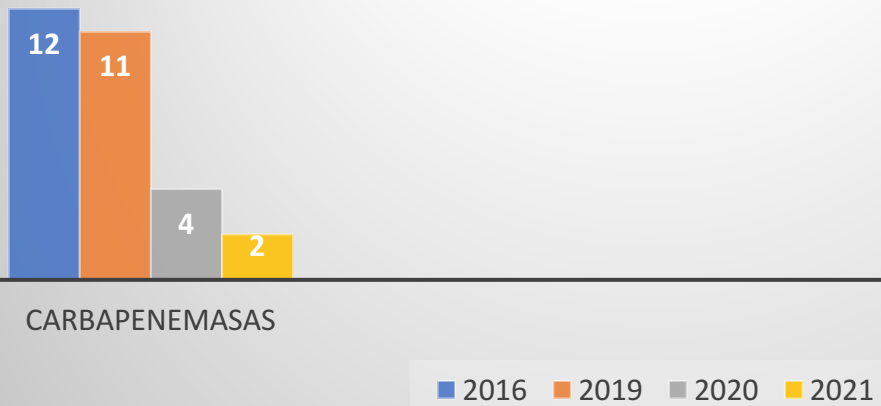
## Aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* MR 2016-2021



## *S. maltophila*

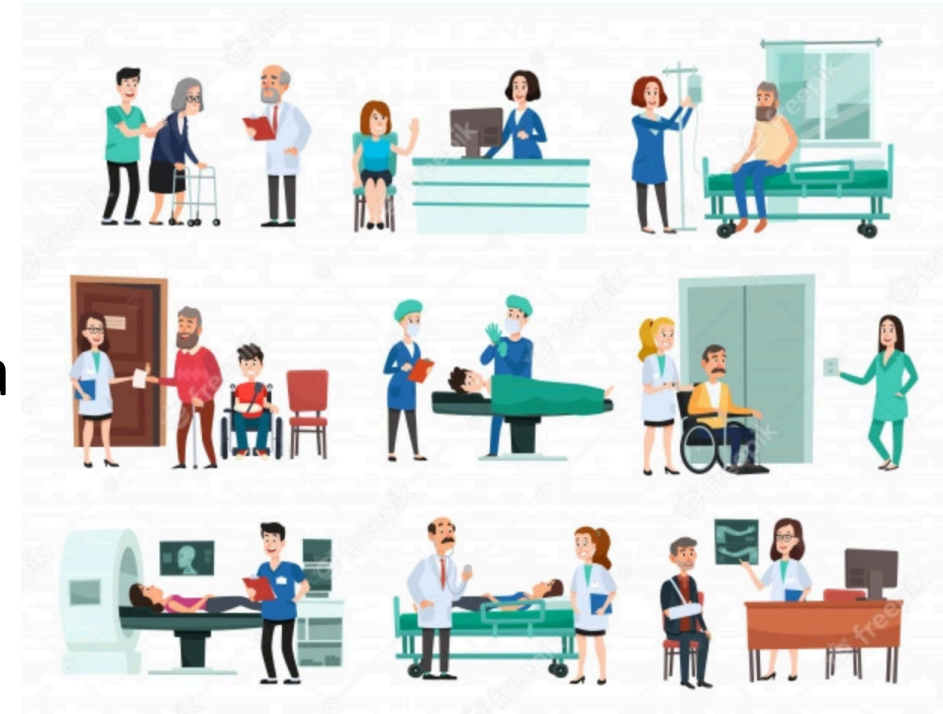


## Carbapenemasas



# Poblaciones en riesgo

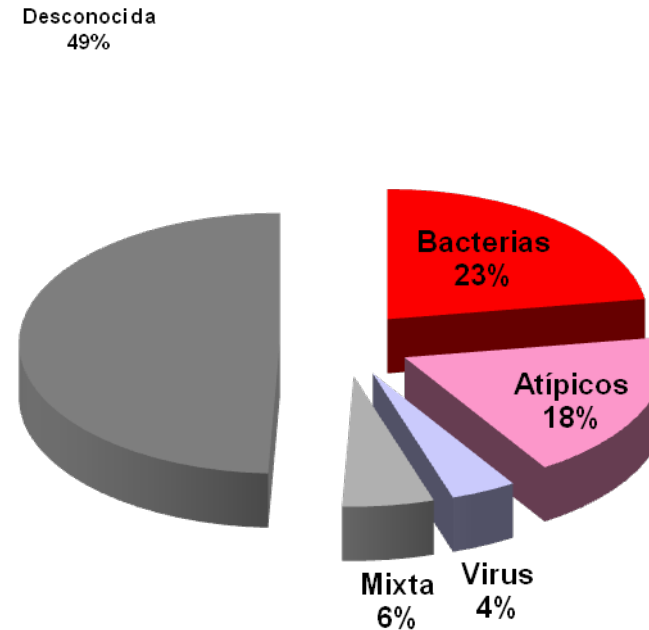
- Ancianos
- Inmunocomprometidos
- Enfermedades crónicas debilitantes
- Hospitalizado o ingresos previos o asistencia frecuente en el sistema sanitario (hospital día, diálisis, UHD).
- **Exposición previa a antibióticos.**



# Diagnóstico etiológico de la NAC

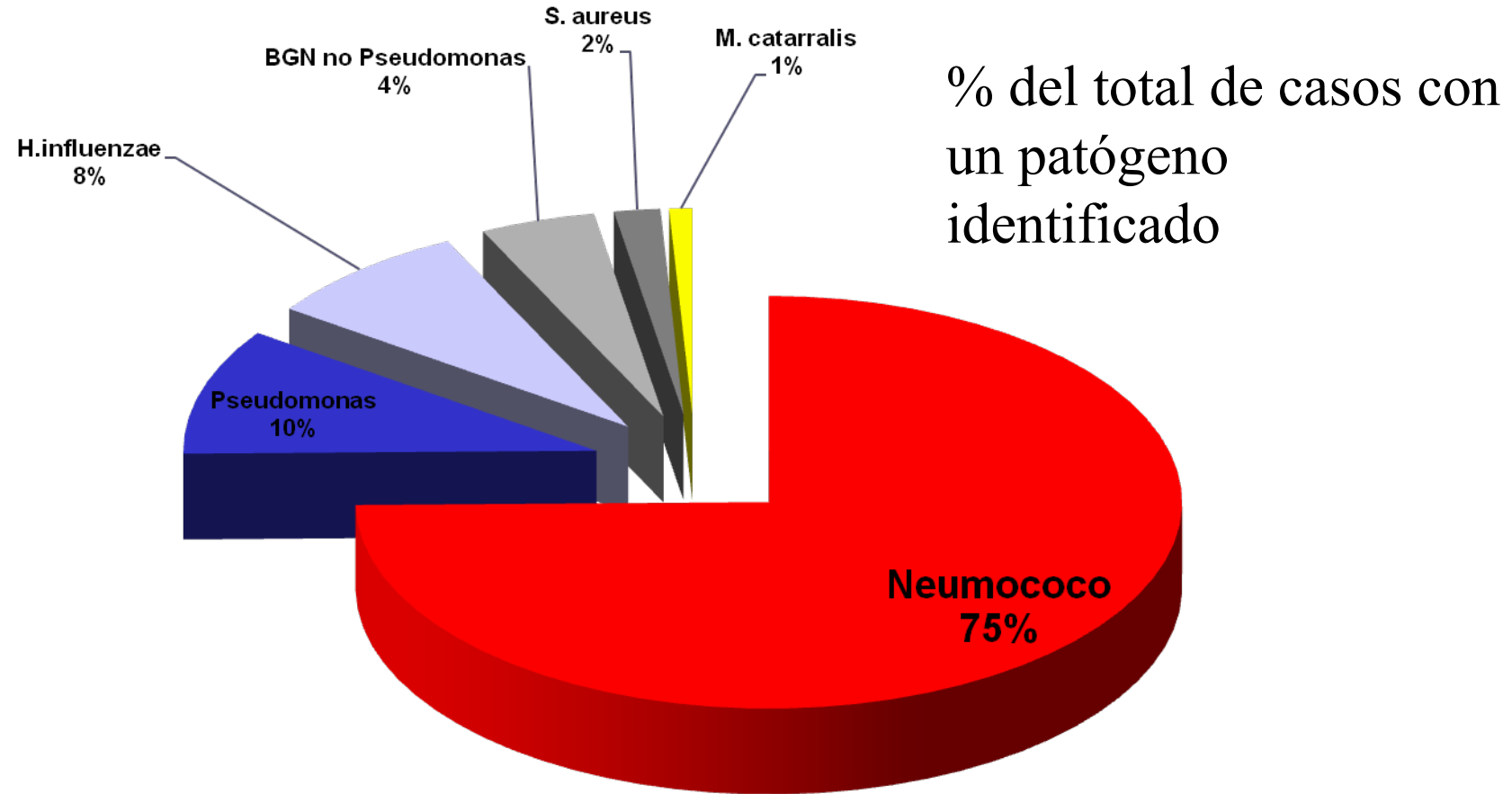
(n=493)

<b>Microorganism</b>	<b>No. (%)</b>
<b>Bacterial pathogens</b>	<b>111 (22.5)</b>
<b>Atypical pathogens</b>	<b>91 (18.5)</b>
<b>Viral pathogens</b>	<b>20 (4.1)</b>
<b>Mixed pneumonia</b>	<b>28 (5.7)</b>
<b>Unknown</b>	<b>243 (49.3)</b>

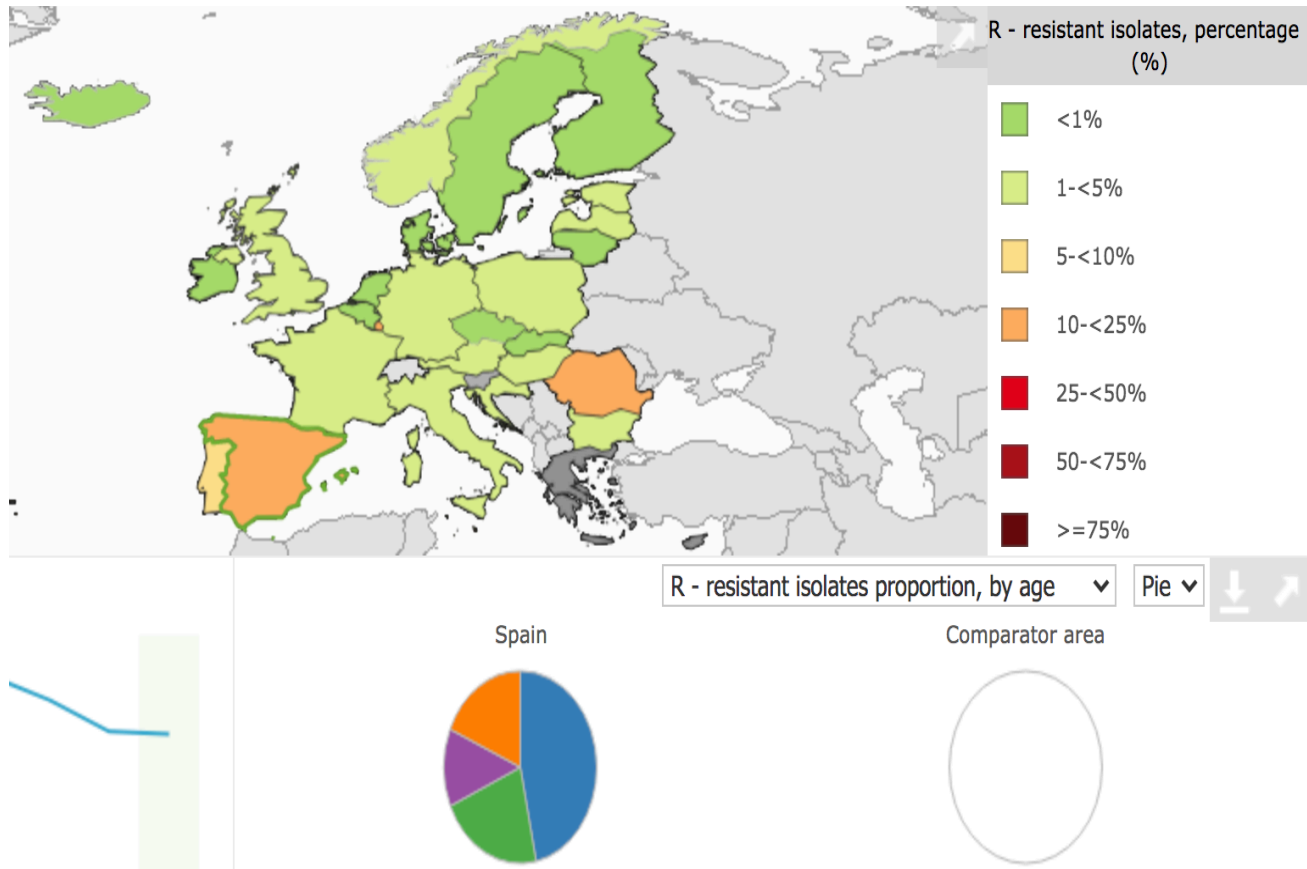


**Atípicos:** 42% *M. pneumoniae*, 33% *Clamydophila* sp, 23% *Legionella*, 2% *Coxiella burnetti*

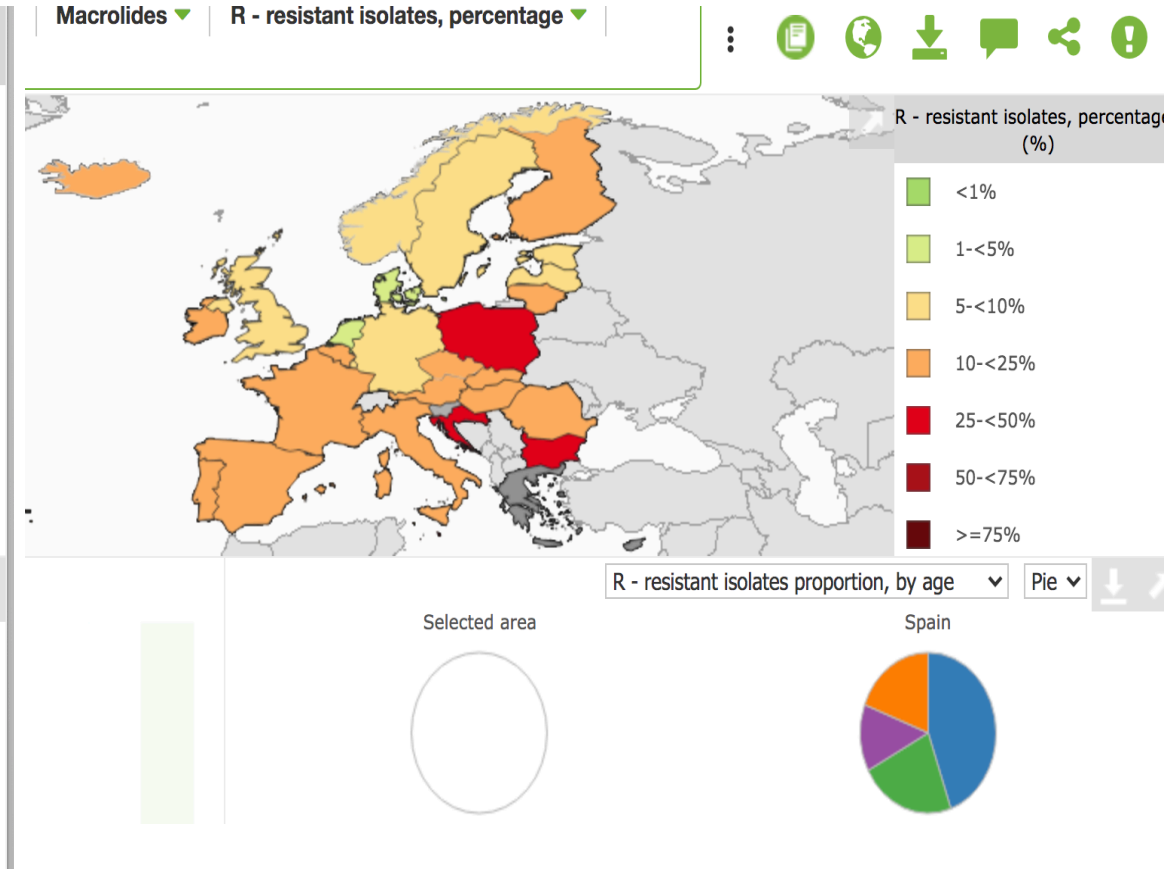
# Distribución de los patógenos bacterianos identificados en la NAC (n=493)



# Resistencia de neumococo a penicilina



# Resistencia de neumococo a macrólidos



# Factores de riesgo para resistencia a antibióticos en *S pneumoniae*

- **Uso previo de antibióticos.**
- **Edad < 5 años o > 65 .**
- Individuos **institucionalizados.**
- Origen en **oído medio o senos.**
- **Hospitalización reciente.**
- **Neoplasia** hematológica o **comorbilidad** grave.
- **Immunosupresión.**
- Infección **HIV**
- Serotipos (6A, 6B, 9, 14, 19F, 23F)
- Alta prevalencia local geográfica.
- **Diseminación clonal** (cuidadores, hospitales, etc)



# 4. ¿CUÁL ES EL ANTIBIOTICO MAS ADECUADO?

- ¿Hay un antibiótico de elección?.¿Puede utilizarse?
- ¿Existe alergia a antibióticos?
- ¿El antibiótico penetrará en el área infectada?
- ¿Cuáles son los potenciales efectos colaterales?
- ¿El antibiótico es bactericida?
- Espectro reducido/amplio espectro
- Coste





# Consideraciones a tener en cuenta

- Alergia/Toxicidad
- PK adecuada para la localización de la infección
- Dosis e intervalos adecuados a parámetros PK/PD
- Bactericida-bacteriostático
- Espectro reducido vs amplio
- Coste-efectividad

# Alergia a penicilina

- Hacer una buena historia alergias farmacológicas.
- Valorar riesgo-beneficio.
- Mejores alternativas :
  - Quinolonas
  - Aminoglucósidos
  - Aztreonam
  - Carbapenems
  - Vancomicina

*% de reacciones de hipersensibilidad cruzada a beta-lactámicos(% pacientes)*

Penicilinas	100%
Cefalosporinas	1-10%
Carbapenems	1%
<b>Monobactámicos</b>	<b>0%</b>

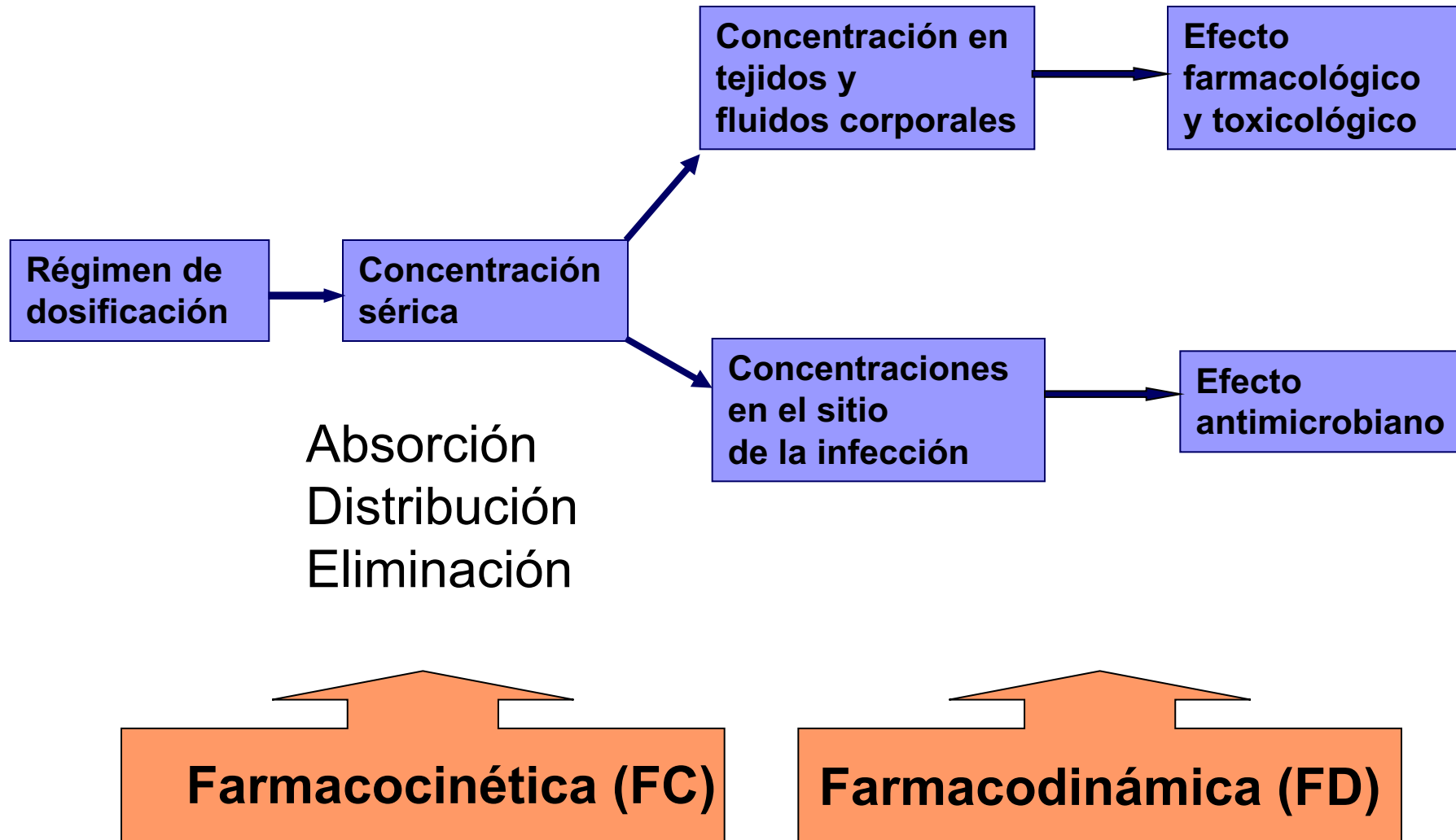
*McConnell SA et al, 2000. Cerny A et al, 1998.*

# Toxicidad. Generalmente son seguros, pero...

- **Rash:** la mayoría; p.ej. Betalactámicos, vancomicina
- Fotosensibilidad: fluorquinolonas, tetraciclinas..
- **Náuseas, vómitos:** la mayoría.
- **Diarrea (...*C. difficile*):** la mayoría. p.ej. Amoxi-clavulánico, quinolonas..
- Nefrotoxicidad: aminoglucósidos, vancomicina, colistina.
- Hepatotoxicidad: quinolonas, amoxicilina-clavulánico.
- Neurotoxicidad: betalactámicos, linezolid, quinolonas.
- Musculo-esqueléticas: quinolonas, daptomicina
- Citopenias: linezolid, betalactámicos...
- Relativamente contraindicados en embarazo (quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas, fluconazol)

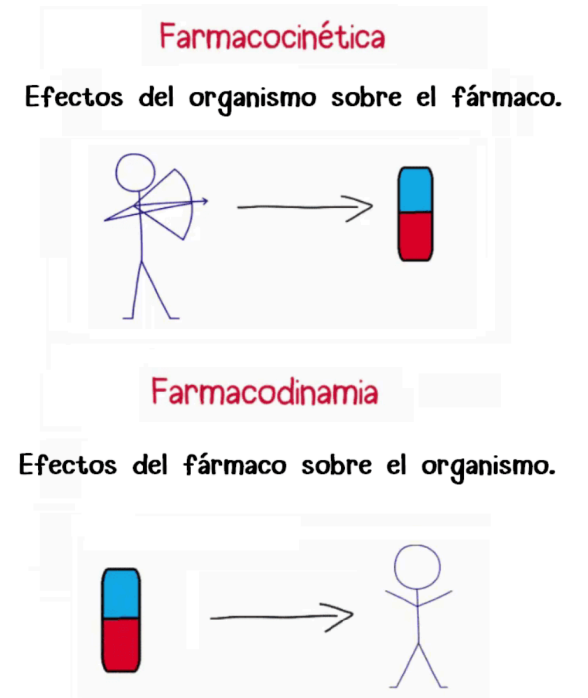
# Farmacología del tratamiento antimicrobiano

---



El término **FC/FD** es el modo en que el microbio y el fármaco interactúan

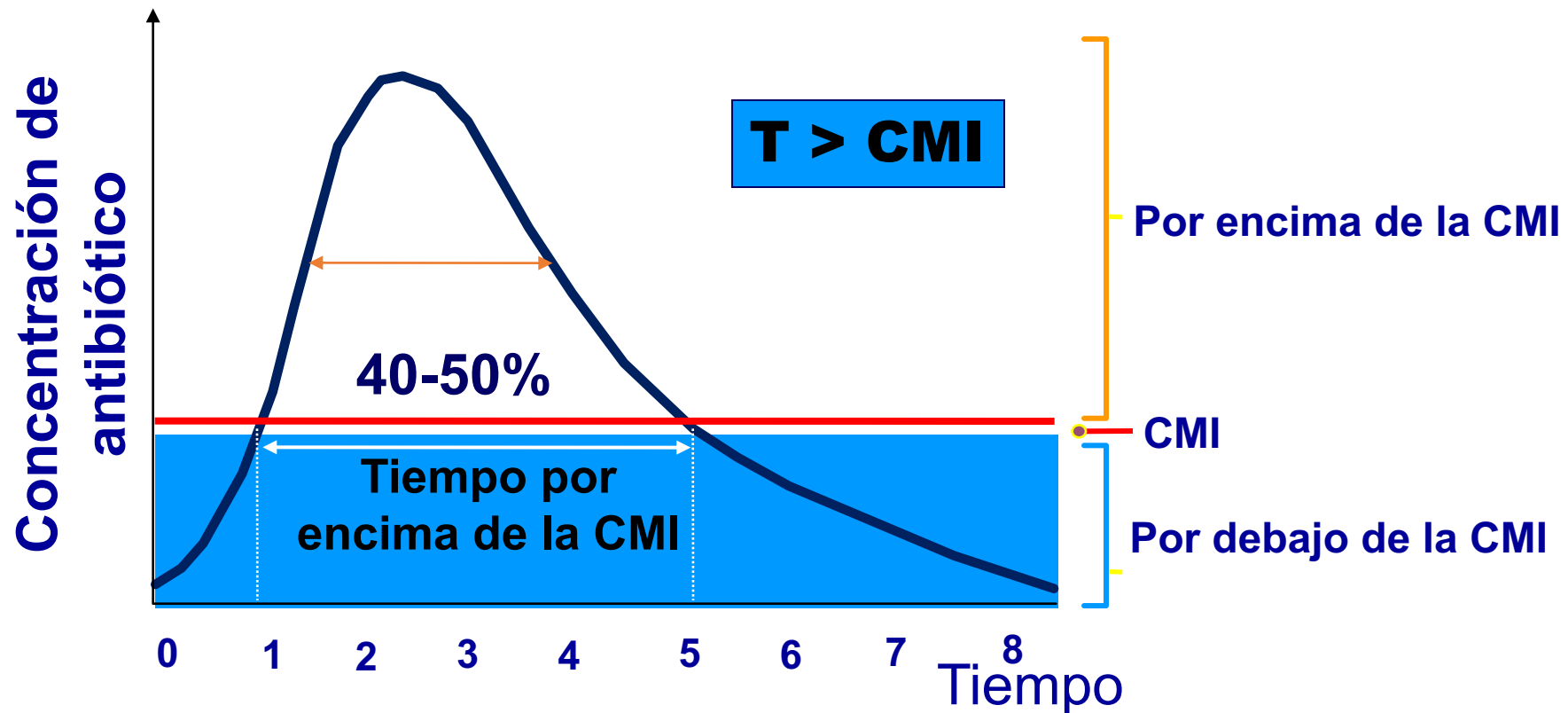
- **CIM:** es la menor concentración que inhibe completamente el crecimiento bacteriano visible después de 18 a 24hs de incubación con un inóculo estandar de 10<sup>5</sup> ufc/ml.
- **CBM:** es la menor concentración de ATB que mata el 99,9% del inóculo.  $CBM=2 \times CIM$ .
- **EFFECTO ANTIBACTERIANO:** es la relación entre  $CBM/CIM$ .
  - $CBM/CIM = 1$  bactericida
  - $CBM/CIM > 4$  bacteriostático



# FARMACODINAMIA

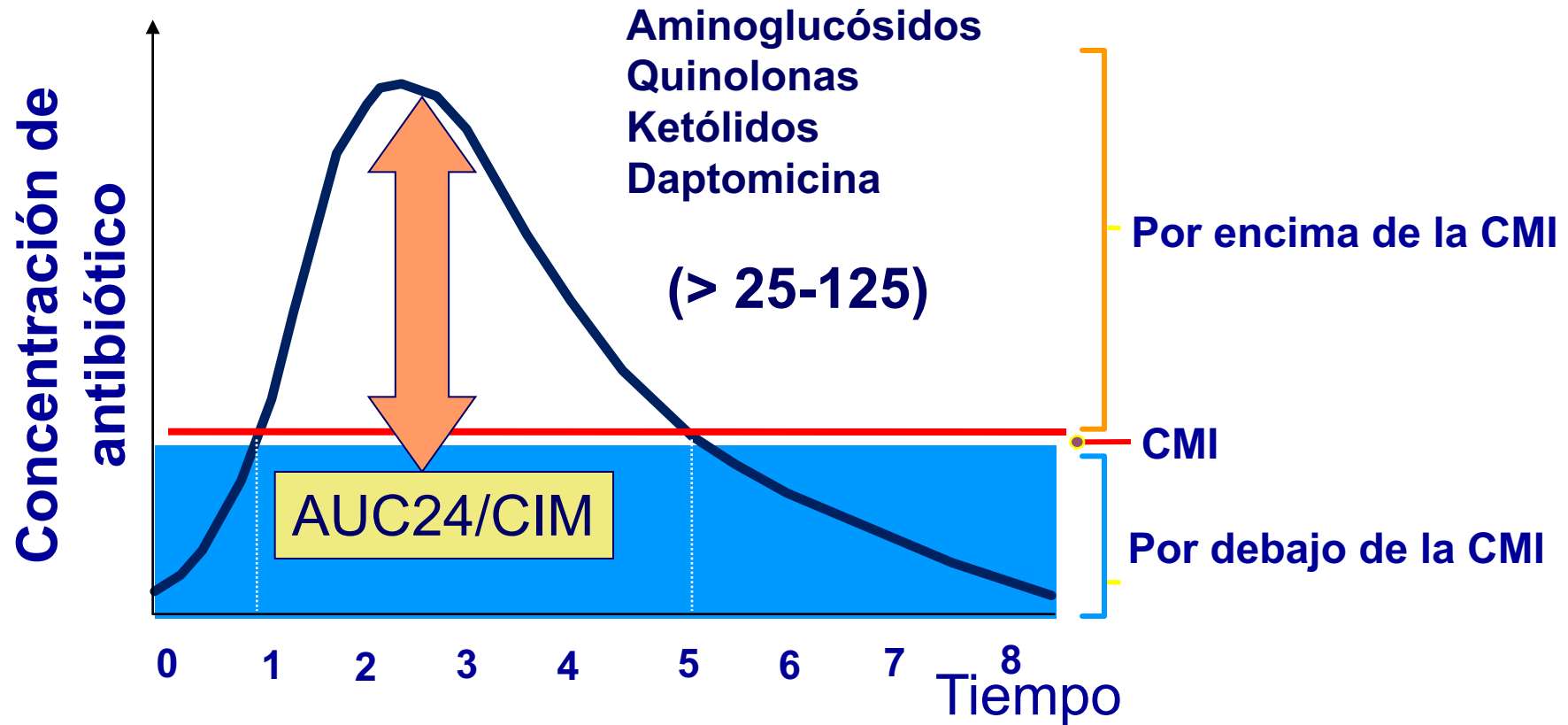
Tiempo por encima de la CMI ( $T > CMI$ )

Betalactámicos, eritromicina, claritromicina



# FARMACODINAMIA

## $AUC_{24}/CIM$



Concentración máxima /CIM ( $>8-10$ )

# Actividad antimicrobiana de diferentes antibióticos

	<b>Antibiótico</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Parámetro que se correlaciona con la eficacia</b>
<b>Concentración dependiente, prolongado efecto persistente</b>	<b>Aminoglucósidos Quinolonas Ketólidos</b>	<b>Alcanzar concentraciones máximas que permitan cursos cortos de terapia</b>	<b>AUC/CIM (&gt; 25-125) y pico/CIM (&gt;8-10)</b>
<b>Tiempo dependiente, mínimo efecto persistente</b>	<b>Betalactámicos</b>	<b>Optimizar la duración de la exposición</b>	<b>Tiempo por encima de la CIM (&gt;40%)</b>
<b>Tiempo dependiente y moderado efecto persistente</b>	<b>Macrólidos Azitromicina Clindamicina</b>	<b>Optimizar la cantidad de fármaco</b>	<b>AUC/CIM</b>



## 4. ¿CUÁL ES EL ANTIBIOTICO MAS ADECUADO?

- **Coste del tratamiento:**
  - Del propio antibiótico.
  - **Frecuencia de administración.**
  - Número de antibióticos. ¿Monoterapia o politerapia?
  - ¿IV/VO?
  - Monitorización de niveles séricos.
  - CMI de SARM a vancomicina
  - Limitado versus amplio espectro.

## 5. ¿ESTA INDICADA LA COMBINACION DE ANTIBIOTICOS?

- Sinergismo:
  - Un antibiótico aumenta la penetración de otro (penicilina + aminoglicósido para enterococo).
  - Una penicilina de espectro ampliado + aminoglicósido para pseudomona y enterobacterias.
  - Inhibición seriada del crecimiento microbiano (trimetoprim + sulfometoxazol)
  - Combinación betalactámico con inhibidor de betalactamasas

## 5ª ¿Es necesaria o conveniente una combinación de antibióticos?

### **Ventajas de las combinaciones de AB**

- Ampliación del espectro (en algunos casos)
- Sinergismo (en algunos casos)
- Poder bactericida más rápido (cuestionable)
- Limita la aparición de resistencias (en algunos casos)

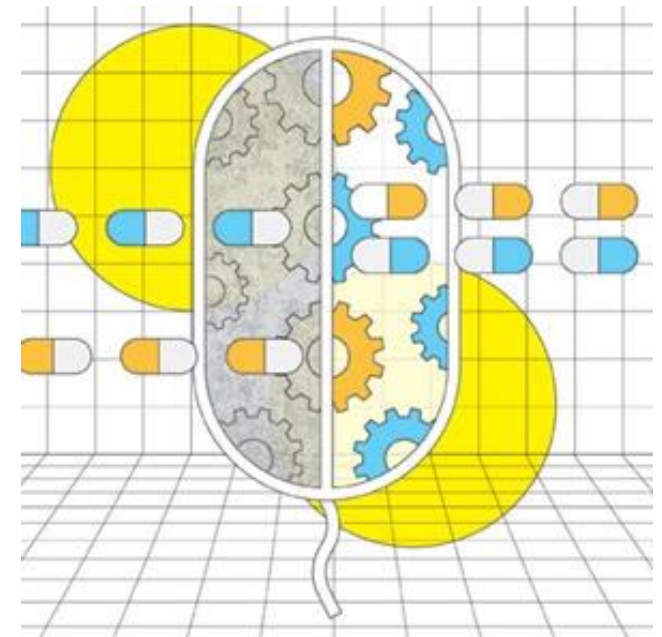
### **-Desventajas:**

- Mayor toxicidad y mayor coste (siempre)
- Antagonismo (en algunos casos)
- Riesgo de colonización por bacterias resistentes.
- Falsa sensación de seguridad.
- Menor cumplimentación



## 5. ¿ESTA INDICADA LA COMBINACION DE ANTIBIOTICOS?

- En el paciente febril, bacteriémico, neutropénico.
- Infecciones polimicrobianas.
- Para limitar o prevenir la aparición de resistencias (algunos casos).
- Beta lactámicos + inhibidor de beta lactamasas.
- Imipenem/cilastatina.



# Espectro reducido/amplio espectro

- Si dirigido: espectro reducido
- Si empírico (y sobre todo grave): inicialmente amplio espectro

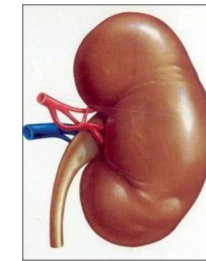
# 6. ¿QUÉ FACTORES DEL HUESPED SON IMPORTANTES?

- **Riesgos especiales:**

- **Prótesis** valvulares, dispositivos implantables
- Pacientes con **enfermedades de base** (linfomas, colagenosis, **inmunosupresión...**) considerar diferentes gérmenes o gérmenes oportunistas.

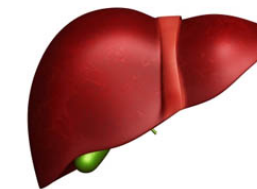


- **Función renal.** Elección, dosis y monitorización de FR si antibióticos nefrotóxicos. Ajustar dosis según aclaramiento de creatinina.



- **Función hepática:**

- Mayor riesgo de toxicidad por aminoglicósidos en cirrosis.
- Riesgo de leucopenia con betalactámicos.
- Ajustar dosis de drogas que se metabolizan en hígado.
- En la enfermedad hepática severa el aclaramiento de creatinina es aprox. el 50% del calculado.



## 6. ¿QUÉ FACTORES DEL HUESPED SON IMPORTANTES?

- En pacientes neutropénicos utilizar antibióticos bactericidas.
- Factores genéticos (déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa).
- Embarazo y lactancia. Niveles séricos del fármaco menores en las embarazadas debido a un aclaramiento más rápido del fármaco y un mayor volumen de distribución



# ANTIBIOTICOS Y EMBARAZO

SEGUROS	PRECAUCION	CONTRAINDICADOS
Penicilinas (excepto ticarcilina)	Aminoglicósidos	Cloranfenicol
Cefalosporinas	Vancomicina	Estolato de eritromicina
Eritromicina base	Clindamicina	Tetraciclinas
¿Aztreonam?	Imipenem/cilastatina	Fluorquinolonas
Fosfomicina	TMP	TMP-SMX
Azitromicina	Nitrofurantoína	Metronidazol, ticarcilina

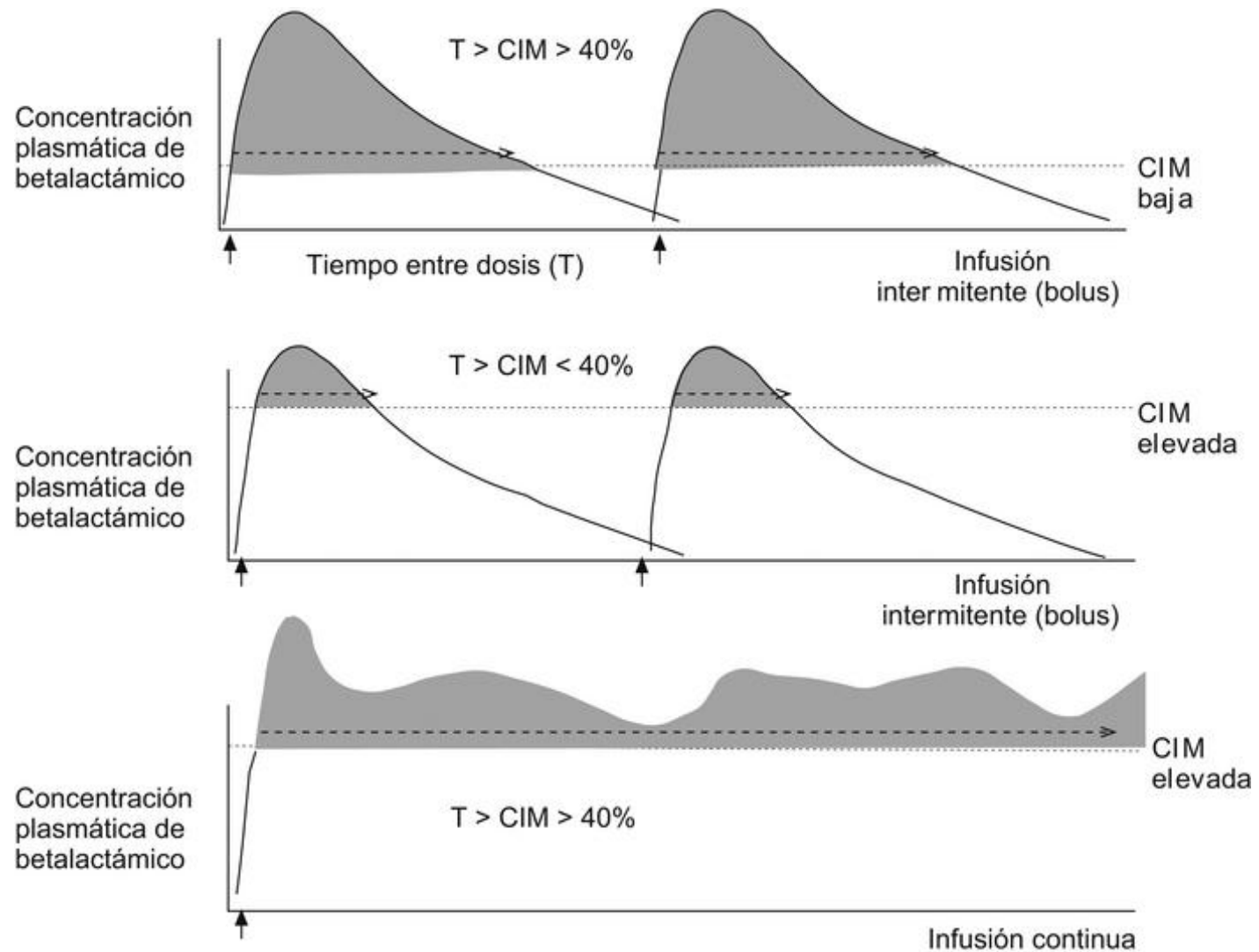


# 7. ¿CUÁL ES LA MEJOR RUTA DE ADMINISTRACION?

- IV si infección grave.
- ¿Bolus intermitentes/infusión continua?
  - Actividad bactericida tiempo dependiente.
  - Actividad bactericida dependiente de concentración.

- **VO para infecciones leves-moderadas. Terapia secuencial.**
- **Terapia IV domiciliaria en pacientes estables.**
- **Terapia inhalada.**

Diferencias farmacocinéticas entre la administración de betalactámicos mediante infusión intermitente (bolo) y continua en microorganismos con diferentes concentraciones inhibitorias mínimas.



## 8. ¿CUÁL ES LA DOSIS APROPIADA?

- Neonatos.



- Niños y adultos.



## 9. ¿DEBEMOS CAMBIAR EL TRATAMIENTO INICIAL TRAS LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS?

Adecuar el tratamiento antibiótico a los resultados de los estudios microbiológicos  
("retirar" "ajustar" "dirigir" "simplificar" "desescalar")

- Pasar de antibiótico de amplio espectro a otro de espectro reducido.
- Si *S. aureus* sensible a meticilina sustituir vanco por cloxa.
- Si gram – elegir el antibiótico al que es sensible y de espectro más reducido.
- Si cultivos – o flora normal considerar otras posibilidades.
- Evaluar la respuesta clínica y los resultados de los cultivos. Diferenciar colonización de infección.

## 10. ¿CUÁL ES LA DURACION OPTIMA?

- A veces no está bien establecida.
- A menudo debe individualizarse.
- Considerar el desarrollo de resistencias.
- Utilizar con cuidado los nuevos antibióticos de amplio espectro. Programas de control hospital/comunidad.
- Marcadores de respuesta/curación (procalcitonina, PCR)



# NO HAY DURACIONES ESTABLECIDAS PARA TODOS LOS PROCESOS INFECCIOSOS

- En general de **5-14 días**
- Excepciones: endocarditis, osteomielitis, prostatitis, NAC por *Legionella* o *S. aureus*.
- **Contar los días de tto antibiótico** en pacientes ingresados.
- Un tratamiento excesivamente prolongado aumenta el riesgo de resistencia, efectos secundarios y el coste.

# ¿En qué aspectos nos debemos fijar?

1. En las **EVIDENCIAS CLÍNICAS DISPONIBLES**, preferentemente en forma de ensayos clínicos, o en su defecto de estudios observacionales

2. En la **EVOLUCIÓN**, fundamentalmente **clínica**, pero en algunos casos también analítica (**biomarcadores**) y más raramente radiológica

3. En la existencia o no de **FACTORES PREDICTORES DE FRACASO** (recurrencia) de un tratamiento corto como son:

- **Mal control de foco infeccioso:** empiema o absceso no drenado, alteración anatómica no corregida, etc
- **Infección por microorganismo con alta probabilidad de recurrencia** (p.ej *S. aureus* o *Candida sp* en infecciones hematógenas)
- **Factores del paciente:** Inmunosupresión, presencia de materiales protésico, etc

.

# DURACION DEL TRATAMIENTO

DIAGNOSTICO	DURACION (días)
Meningitis meningocócica	5-7
Meningitis neumocócica	10-14
Meningitis HI tipo b	7-10
Faringitis por estreptococo grupo A	5
Otitis media	5-10
Sinusitis bacteriana	7-10
Neumonía leve	5 días
Neumonía moderada grave	Al menos dos- tres días más después que la temperatura se normaliza 5-7 días.
Neumonía grave	7-10 si estabilidad clínica, descenso de PCR y PCT. Con excepciones (neumonía estafilocócica bacteriémica, algunas bacterias de crecimiento intracelular, necrosis o cavitación, empiema



# DURACION DEL TRATAMIENTO

DIAGNOSTICO	DURACION (días)
Endocarditis no protésica (S. viridans, Staphylococcus)	28 28-42
Peritonitis primaria	5-10
Artritis séptica no gonocócica	14-21 (4 semanas si gram -, lenta respuesta o <i>S. aureus</i> .)
Osteomielitis aguda	28-42. Si vertebral 6 semanas
Celulitis no complicada	5-10 días
Celulitis grave	10-14 días
Cistitis	1 a 7 días
PNA	7-10. Si respuesta lenta 14-21 días. 14-21 si inmunosupresión ?

# DURACION DEL TRATAMIENTO

DIAGNOSTICO	DURACION (días)
Agudización de EPOC	5
Neumonía asociada a ventilación mecánica	< 8 días
Infecciones ORL	< 7 días (incluida la faringoamigdalitis estreptocócica si se utilizan cefalosporinas orales en lugar de penicilina )
Neumonía neumocócica	Al menos dos- tres días más después que la temperatura se normaliza. 5
Infecciones cutáneas	5-10
Infecciones intraabdominales	3-7
Infecciones urinarias no complicadas	1-3
Infecciones urinarias complicadas no graves	7 días
Infecciones urinarias complicadas graves	7-14

# Duración del tratamiento basados en procalcitonina

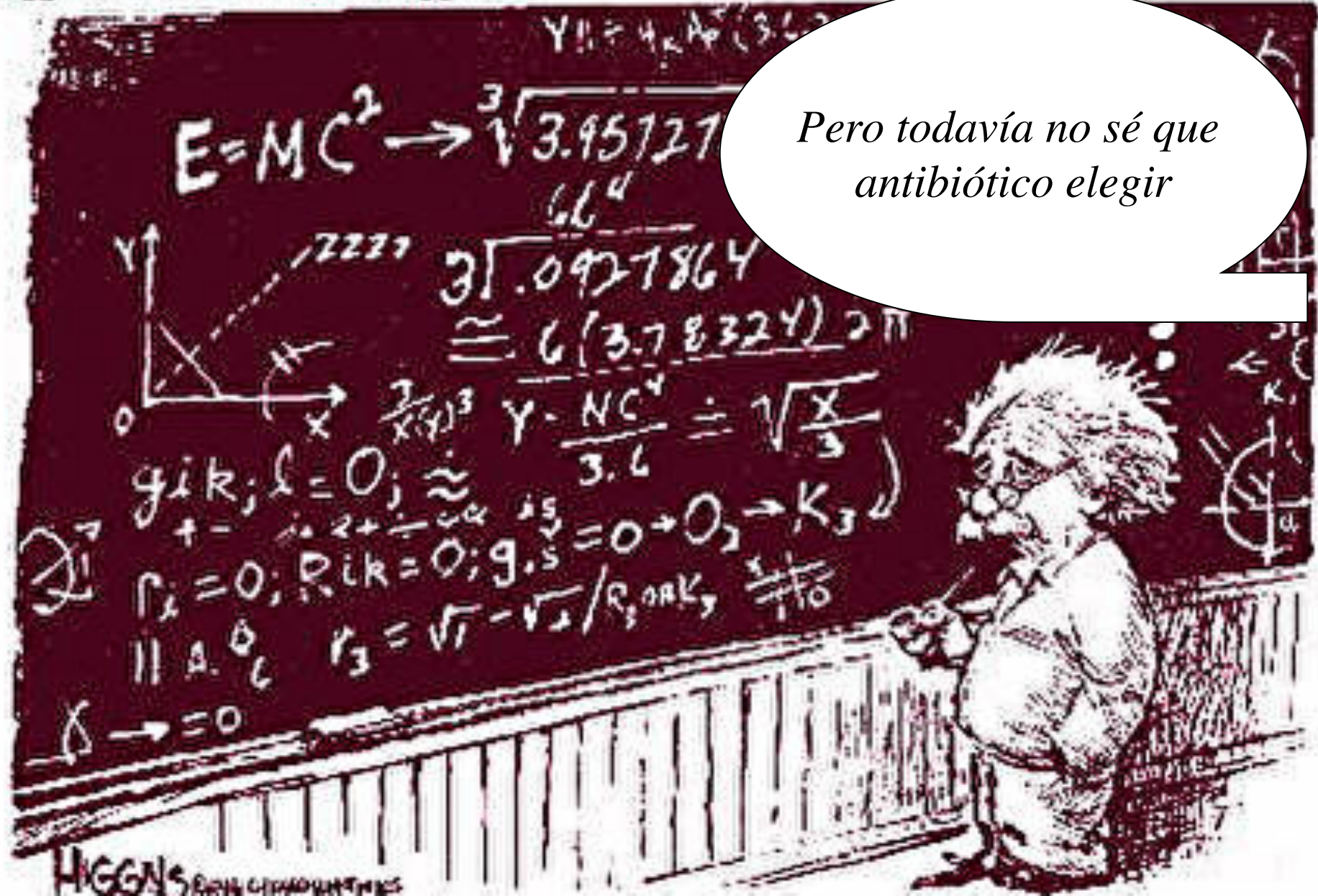
**Tabla 2**

Estudios que han utilizado procalcitonina (PCT) como guía de la duración del tratamiento antibiótico

Autor	Tipo de infección	Pacientes		Efecto sobre la exposición antibiótica de la estrategia PCT frente a control	Mortalidad	
		PCT	Control		PCT	Control
Nobre et al <sup>29</sup> (2008)	Sepsis grave o shock séptico	31	37	17,4 ± 7,6 frente a 13,6 ± 7,6 <sup>a</sup>	16,1%	16,2%
Schuetz et al <sup>30</sup> (2009)	ITRI	671	688	5,7 frente 8,75 <sup>b</sup>	5,1%	4,8%
Stolz et al <sup>31</sup> (2009)	N-VM	51	50	10 frente a 15 <sup>c</sup>	20%	28% <sup>d</sup>
Hochreiter et al <sup>33</sup> (2009)	Infección con SRIS-UCI quirúrgica	57	53	5,9 ± 1,1 frente a 7,9 ± 0,5 <sup>e</sup>	26,3%	26,4%
Bouadma et al <sup>34</sup> (2010)	Infección UCI médica	311	319	14,3 ± 9,1 frente a 11,6 ± 8,2 <sup>f</sup>	21,2%	20,4%

# Pacientes que precisan tratº > 8 días

- ✓ Inmunodeprimidos
- ✓ Los que han recibido un tratamiento antibiótico empírico inapropiado
- ✓ Aquellos con infecciones producidas por microorganismos difíciles de tratar
- ✓ Pacientes con una elevada probabilidad de tener una recaída.
- ✓ Pacientes con prótesis o cuerpos extraños



*Pero todavía no sé que antibiótico elegir*