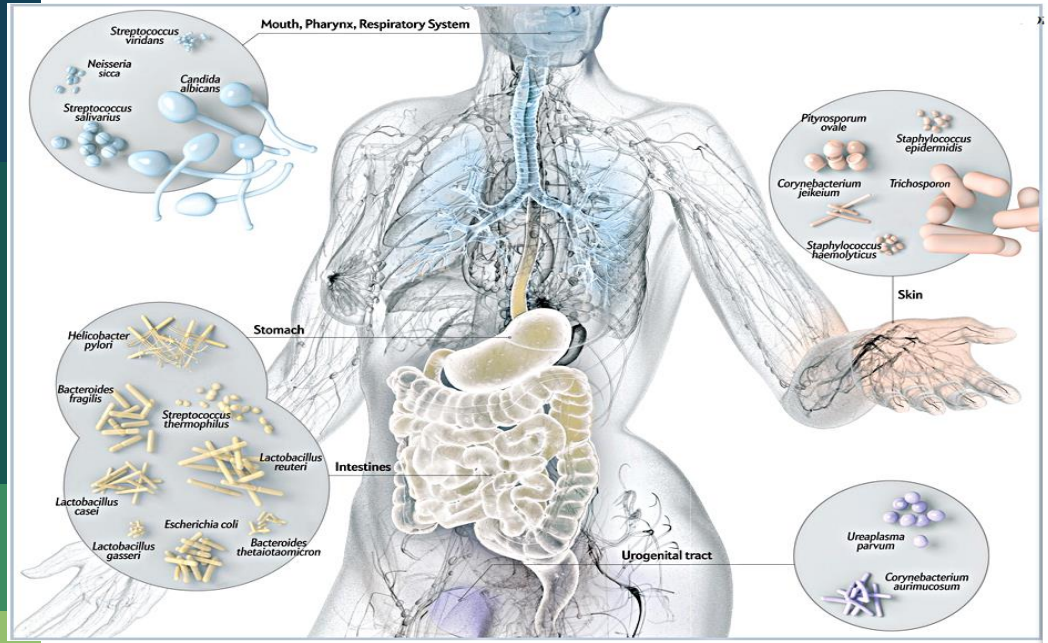
Resistencia bacteriana
Uso racional de antibióticos
Dra Patricia Rodrìguez Zulueta

Agenda

1. Resistencias bacterianas
2. Antimicrobial Stewardship
3. Estrategias para mejorar las prescripción de antibióticos
4. “El nuevo mantra”
5. Evidencia de tratamientos antiinfecciosos cortos

1

Resistencia bacteriana



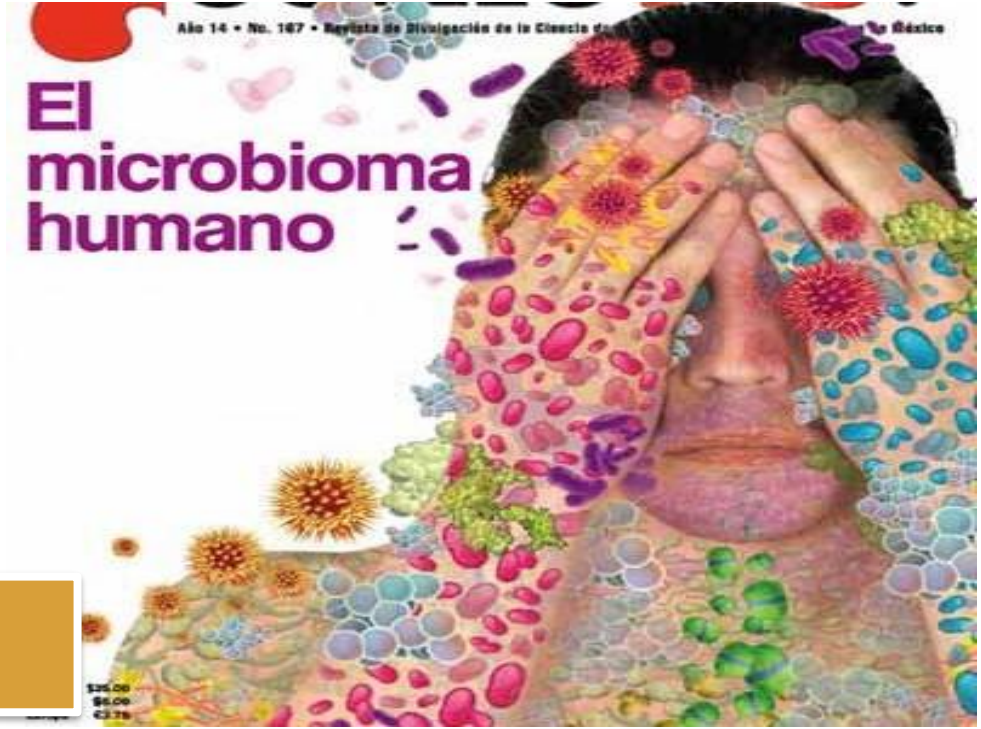
El cuerpo humano es, en gran medida, no humano

Contiene trillones de microbios que superan a nuestras propias células en una proporción de 10 a 1

Turnbaugh PJ *et al. Nature* 2007;449:804-10

The Human Microbiome Project Consortium, “Structure, function and diversity of the healthy human microbiome,” *Nature*, 486: 207-214, 2012Schaechter M*, et al*. Microbiology in the 21st century: where are we and where are we going? Washington, DC: American Society for Microbiology, **2004**. Available at: http://academy.asm.org/index.php/general-microbiology/450-microbiology-in-the-21st-century-where-are-we-and-where-are-we-going. Accessed on 28/5/13

El 90% de las células en el cuerpo humano, son no humanas



“Somos planetas Microbianos Ambulantes”

Schaechter M, *et al*. Microbiology in the 21st century: where are we and where are we going? Washington, DC: American Society for Microbiology, **2004**. Available at: http://academy.asm.org/index.php/general-microbiology/450-microbiology-in-the-21st-century-where-are-we-and-where-are-we-going. Accessed on 28/5/13

Bacteria No Resistentes
Bacteria Resistentes
Bacteria Muerta

Bacterias No Resistentes

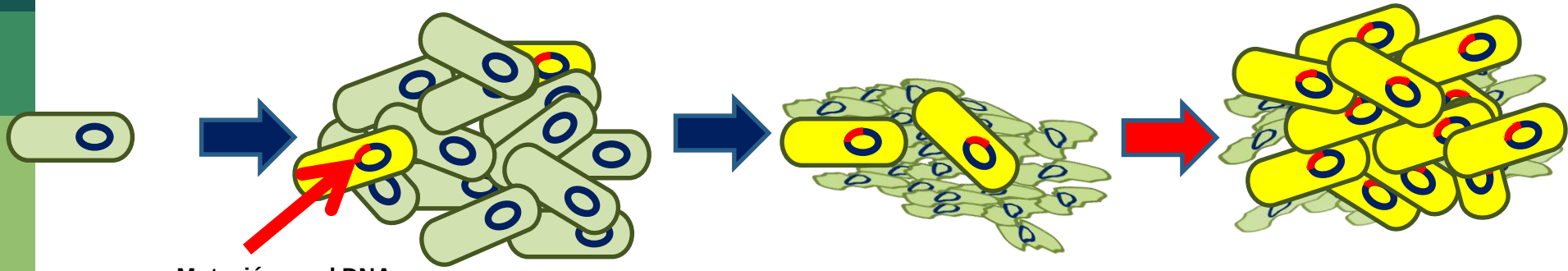
Las Bacterias se multiplican por millones

Algunas mutaciones le confieren resistencia a la Bacteria

Las Bacterias Resistentes al antibiótico se multiplican y prosperan

Algunas Bacterias Tendrán Mutaciones

En presencia de un Antibiótico, únicamente las Bacterias resistentes sobrevivirán



Bacterias No Resistentes

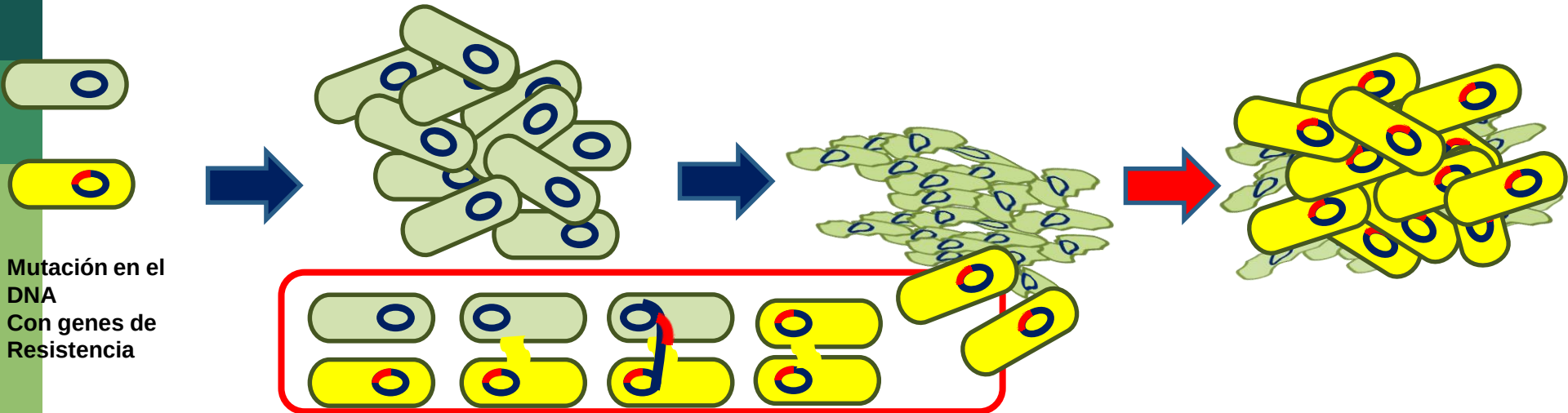
Las Bacterias se multiplican por millones

Algunas mutaciones le confieren resistencia a la Bacteria

Las Bacterias Resistentes al antibiótico se multiplican y prosperan

Algunas Bacterias que tienen DNA con genes de resistencia pueden transferir copias a otras bacterias

En presencia de un Antibiótico, únicamente las Bacterias resistentes sobrevivirán

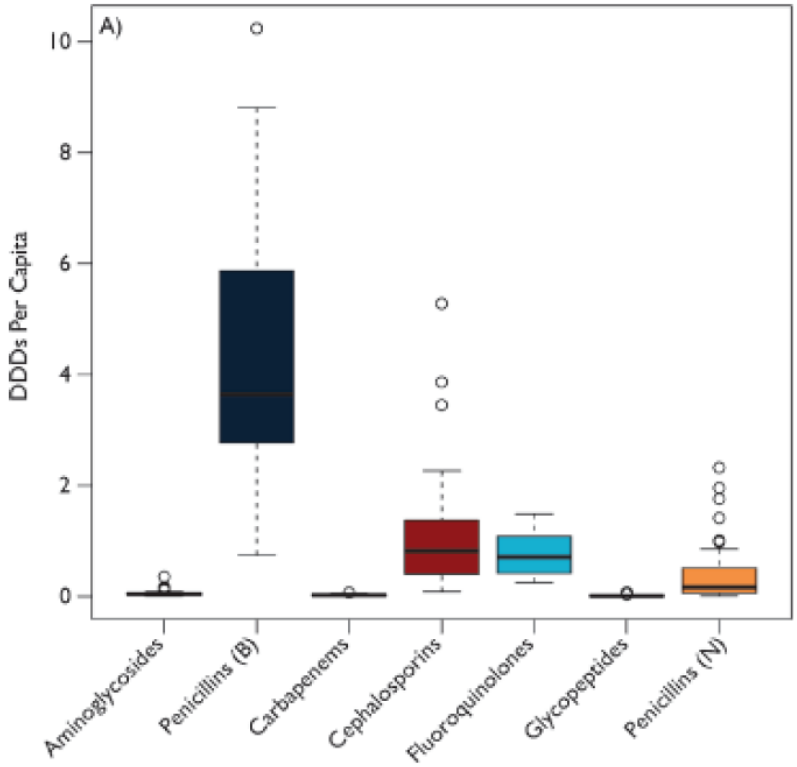


Mutación en el DNA
Con genes de Resistencia

Prescripción de antibióticos

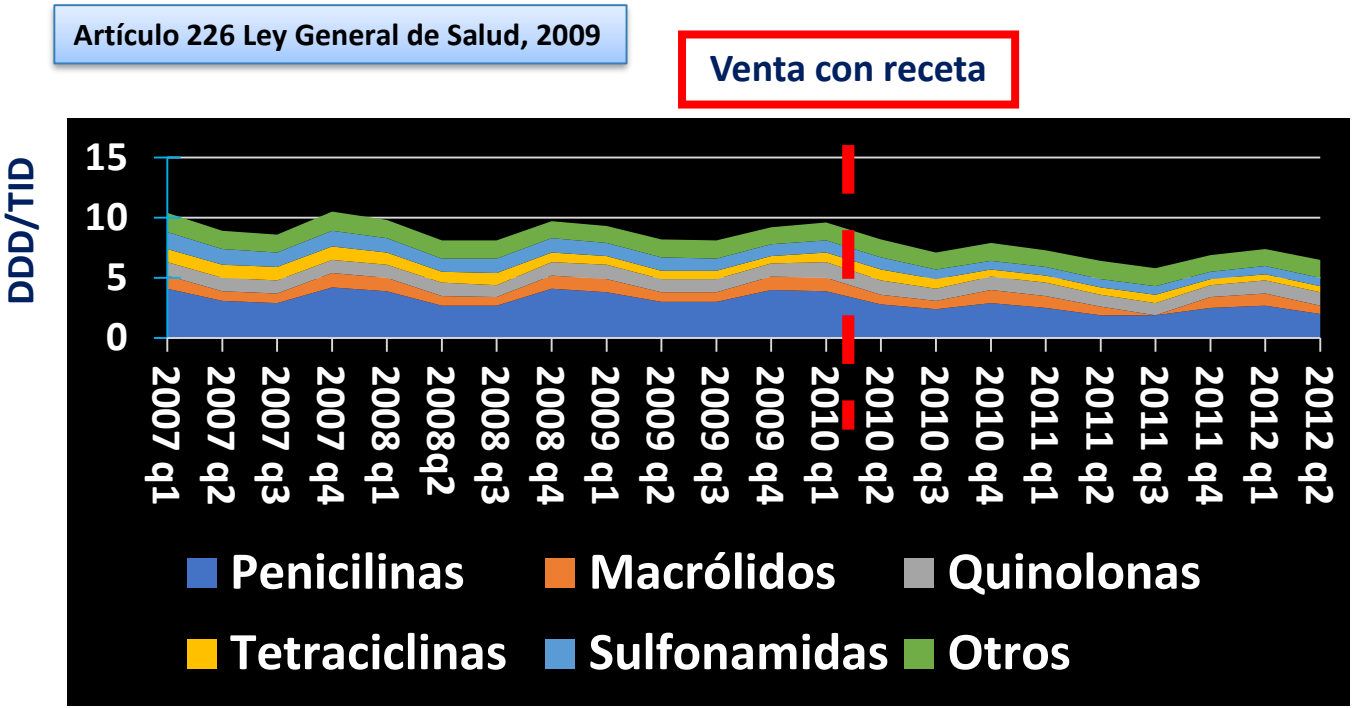
- Actualmente se prescriben alrededor de 70 mil millones de unidades estándar de antibióticos en el mundo
  - 20% en hospitales
  - 80% en la comunidad
- Tasa de consumo →aumentó 30% en 10 años
- Del 30 – 50% de las veces, no es necesario ⚠

Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, 2015



Consumo global de antibióticos en dosis diaria definida (DDD)

BMJ Glob Health 2019;4:e001315



Consumo de antibióticos terapéuticos en México

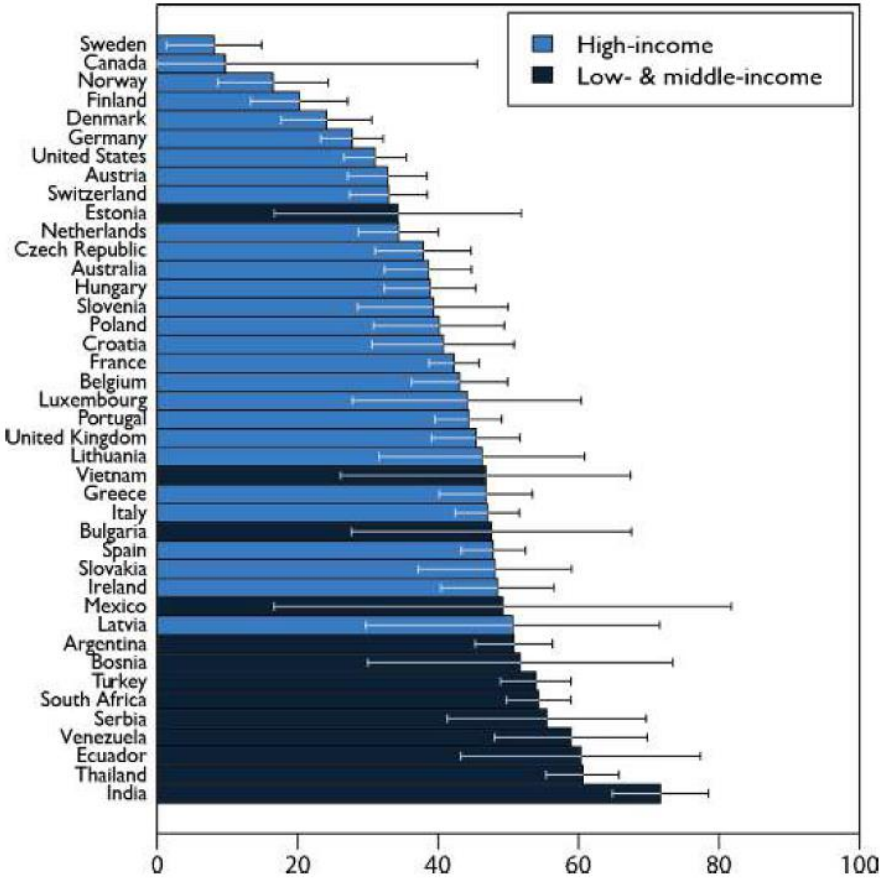
PLoS ONE 2013; 8(10): e75550.

Los efectos adversos a antibióticos; causa de 1 de cada 5 visitas a URGENCIAS y la principal causa en menores de 18 años

CDC U.S. Department of Health and Human Services

Panorama mundial de las resistencias bacterianas

- Índice de drogo-resistencia
  - Resistencia a 5 o más patógenos
  - Hasta 15 antibióticos-patógeno
  - Más de un año



BMJ Glob Health 2019;4:e001315

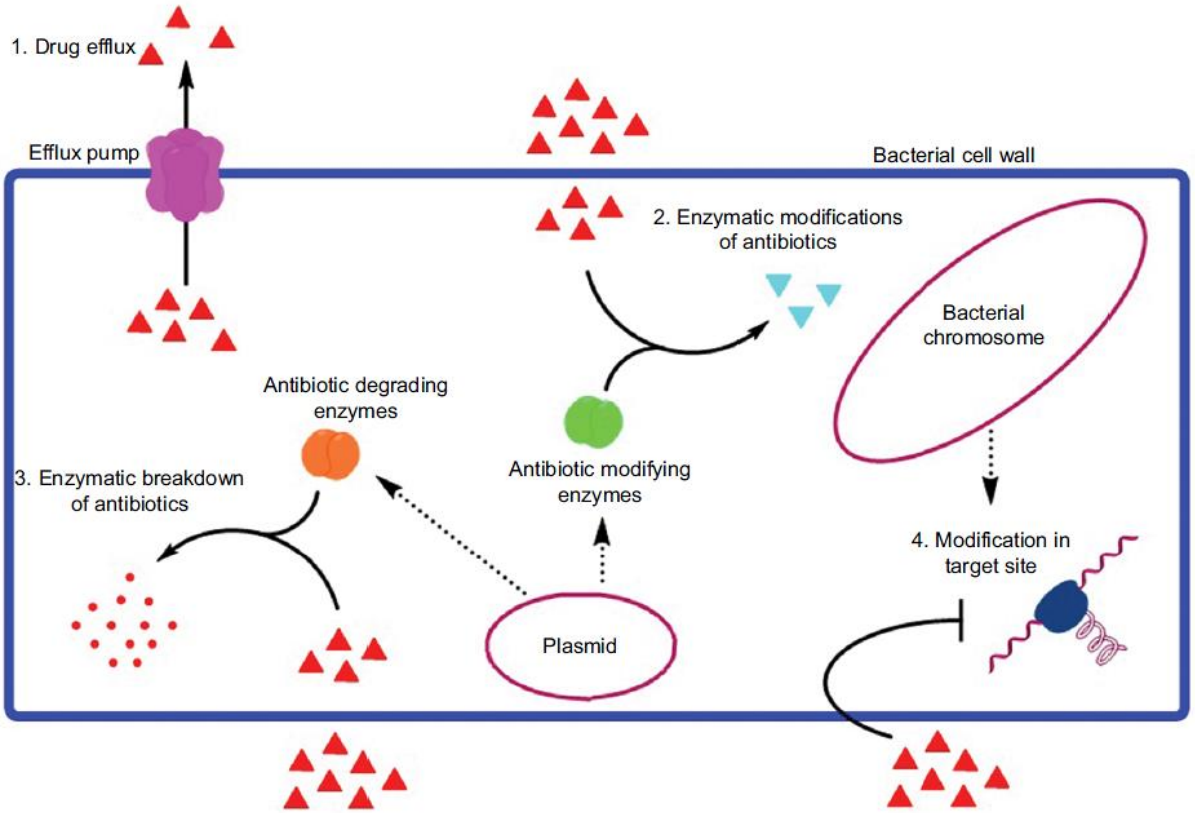
Consecuencias del uso indiscriminado de antibióticos

- Resistencias a antibióticos en EUU

- Infección por *C. difficile*

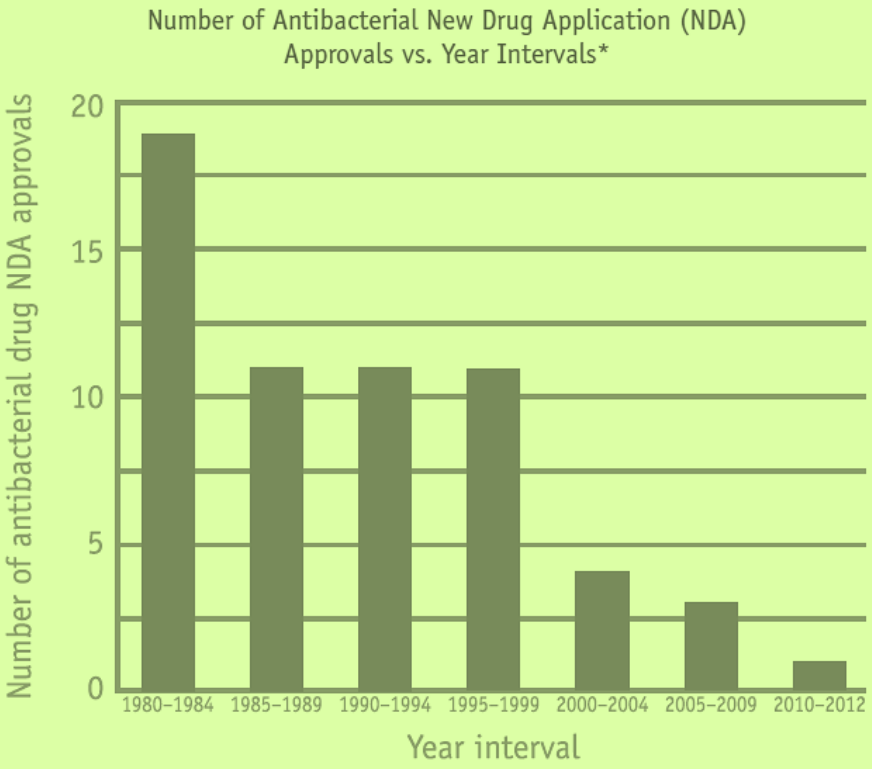
E	*nterobacteriac*	CRE
S	*aureus*	MRSA
K	*pneumoniae*	KPC
A	*baumannii*	MDR XDR
P	*aeruginosa*	
E	*nterococcus*	VRE

CDC U.S. Department of Health and Human Services, 2013



Mecanismos de resistencia bacteriana

Infection and Drug Resistance 2018:11 1645–1658



*Intervals from 1980–2009 are 5-year intervals; 2010–2012 is a 3-year interval. Drugs are limited to systemic agents.
Data courtesy of FDA' s Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

Desarrollo de nuevas moléculas

CDC U.S. Department of Health and Human Services, 2013

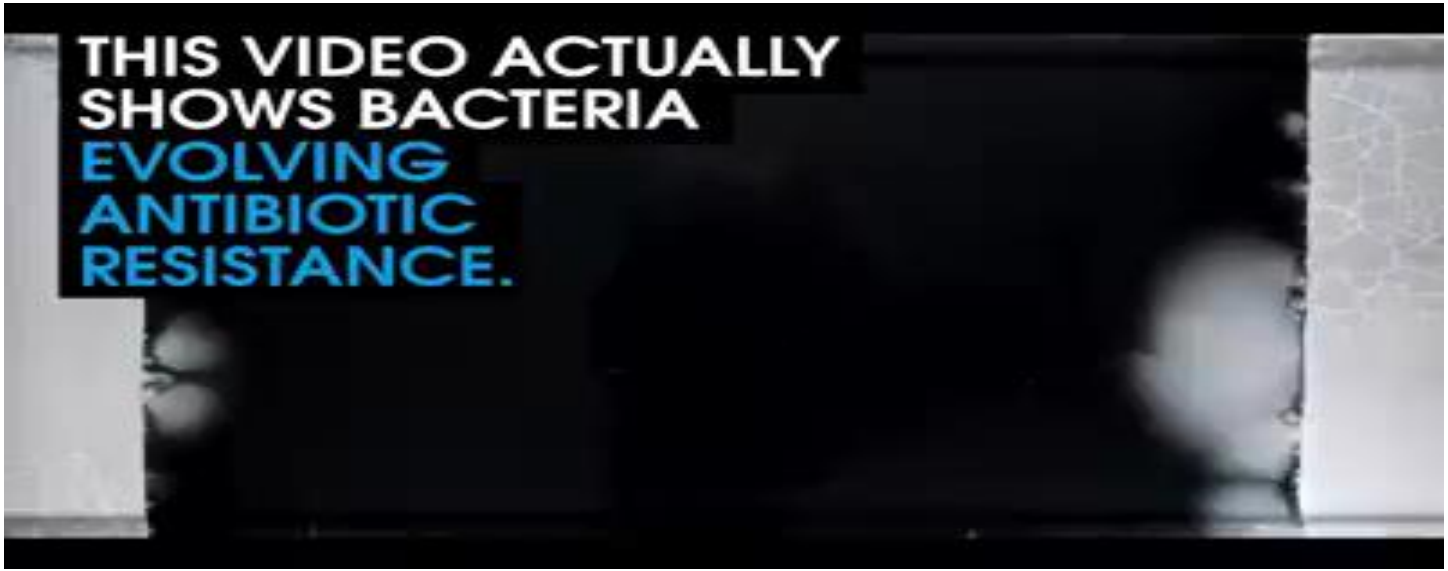
Año	Droga aprobada	Espectro	Infección diana
2009	Telavancina	MRSA, VRE	Piel, pulmón
2010	Ceftarolina	MRSA	Piel, pulmón
2014	Tedizolid	MRSA, VRE	Piel
2014	Dalbavancina	MRSA, VRE	Piel
2014	Oritavancina	MRSA, VRE	Piel
2014	Ceftolozano-tazobactam	CRPA	Abdomen, tracto urinario
2015	Ceftazidima-avibactam	CRE	Abdomen, tracto urinario
2017	Delafloxacino	MRSA	Piel
2017	Meropenem-vaborbactam	CRE	Abdomen, tracto urinario
2018	Plazomicina	CRE	Tracto urinario
2018	Eravaciclina	CRE, CRAB	Abdomen
2018	Omadaciclina	MRSA	Piel, pulmón
2019	Imipenem-relebactam	CRE	Abdomen, tracto urinario

“Nuevos” antibióticos

La organización mundial de la salud considera las resistencias bacterianas como una amenaza para el ser humano, que ocasionará 10 millones de muertes anuales en 2050

CDC U.S. Department of Health and Human Services

Las bacterias se adaptan a cualquier escenario



2

Principios de Antimicrobial Stewardship

Conceptos básicos de los programas de uso racional de antibióticos

Programas de uso racional de antimicrobianos

"Y llegará el momento en que cualquier persona pueda comprar penicilina en las tiendas. Entonces existirá el peligro constante de que el hombre ignorante se la autoadministre fácilmente y, al exponer sus microbios a cantidades no letales de la droga, los eduque para resistir a la penicilina…"

- Intervenciones coordinadas para mejorar y medir el uso apropiado de antimicrobianos
- Selección óptima del fármaco
- Dosis/ vía de administración
- Duración de la terapia

Clinical Infectious Diseases 2016;62(10):e51–e77

Objetivos

Desenlaces clínicos y microbiológicos

- Impacto farmacológico
  - Mejorar la prescripción de antimicrobianos
  - Disminuir la tasa de efectos adversos
- Impacto ecológico y epidemiológico
  - Reducir la incidencia de resistencias bacterianas
  - Reducir el riesgo de infección por *C. difficile*
- Impacto económico
  - Mejorar la administración hospitalaria de fármacos

Med Clin N Am 102 (2018) 797–803

Clinical Infectious Diseases 2016;62(10):e51–e77

3

Estrategias en prescripción de antibióticos

Y otros métodos de “Stewardship”

- Identificación de la prescripción (empírica) → sitio correcto, gérmenes más frecuentes, antibiótico correcto
- Monitorización (retroalimentación prospectiva) → dosis, vía de administración y duración del tratamiento, cultivos
- Restricción → profilaxis, enfermedades virales o no infecciosas, no terapias combinadas
- Tratamiento ambulatorio parenteral
- Uso basado en guías → Capacitación

Med Clin N Am 102 (2018) 831–843

Consideraciones para la selección de un antibiótico

Síndrome clínico infeccioso

Resistencias locales

Diferencias fisiológicas y fisiopatológicas

Propias del paciente

Sitio de infección

Microbiología

Gravedad y características

Propias del tratamiento

Tiempo de inicio

PK/PD

Otras medidas de tratamiento

Empírico/inmediato

Muestras microbiológicas (dirigir tratamiento)

Características del fármaco

Mayo Clin Proc. 2011;86(2):156-167

4

STOP THE OVERUSE OF ANTIBIOTICS

Evidencia clínica

Tratamientos cortos en diferentes procesos infecciosos

EC1

Escenario clínico

Hombre 59 años

Hipertensión arterial sistémica – Tx: losartán

Ex – fumador 5/día hasta hace 15 años

Presentación

Tos productiva de 4 días de evolución

Cefalea frontal

Fiebre hasta 39.2°C

Explora

TA 155/9
96, FR 22
90%

Estertore
pectorilo
subescap

¿Tratamiento?

Neumonía adquirida en la comunidad

- Recomendaciones IDSA (2019)
- Nueva evidencia
- Recomendaciones ESCMID (2011)

Clasificar el riesgo

Amoxicilina
Doxiciclina

Prevalencia de "atípicos" –¿?

β–lactámico +/– macrólido

3 – 5 días de Tx

Comorbilidades
Amoxicilina – clavulanato + macrolido o doxiciclina
Fluorquinolona

Clinical Infectious Diseases 2019; 44:S27–72

Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59

Estudios en Neumonía adquirida en la comunidad

Autor	Revista y año	Características del estudio	Desenlaces	comentarios
Rachida et al	BMJ, 2006 Países bajos	Aleatorizado, doble ciego, único centro Amoxicilina 3 días → placebo (N-56) Amoxicilina 3 días → amoxicilina oral (N-63)	Éxito clínico al día 10 Éxito clínico al día 28	Intención a tratar Pacientes no graves Comorbilidades: fumadores, EPOC, DM
Uranga et al	JAMA, 2016 España	Aleatorizado, controlado, multicéntrico Grupo control→ duración de AB a decisión del médico (N-150) Grupo intervención → 5 días antibiótico (N-162)	Éxito clínico al día 10 Éxito clínico al día 30 Síntomas relacionados a NAC	Pacientes con comorbilidades Se incluyen PSI clases IV y V
Vaughn et al	Annals of Internal Medicine, 2019 EEUU	Cohorte retrospectiva, múltiples centros N-6481, pacientes hospitalizados 68% de los pacientes con exceso de días de antibiótico Cada día incrementó 5% la tasa de eventos adversos	Días-excesos de duración de tratamiento Duración de tratamiento	Se incluyeron pacientes con neumonía ACS (26%), graves.

Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Rachida el Moussaoui, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins

Table 2 Clinical, bacteriological, and radiological outcomes for adults with community acquired pneumonia randomised to oral placebo or oral amoxicillin for five days after three days' amoxicillin treatment. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Outcomes	Three day treatment group	Eight day treatment group	Difference (95% CI)
Day 10:			
Clinical cure (per protocol analysis)	50/54 (93)	56/60 (93)	0.1 (–9 to 10)
Clinical cure	50/56 (89)	56/63 (89)	0.4 (–11 to 12)
Bacteriological success	22/25 (88)	19/20 (95)	–7 (–23 to 9)
Radiological success	48/56 (86)	52/63 (83)	3 (–10 to 16)
Day 28:			
Clinical cure (per protocol analysis)	47/52 (90)	49/56 (88)	2 (–9 to 15)
Clinical cure	47/56 (84)	49/63 (78)	6 (–8 to 20)
Bacteriological success	20/25 (80)	15/20 (75)	5 (–20 to 30)
Radiological success	48/56 (86)	50/63 (79)	6 (–7 to 20)

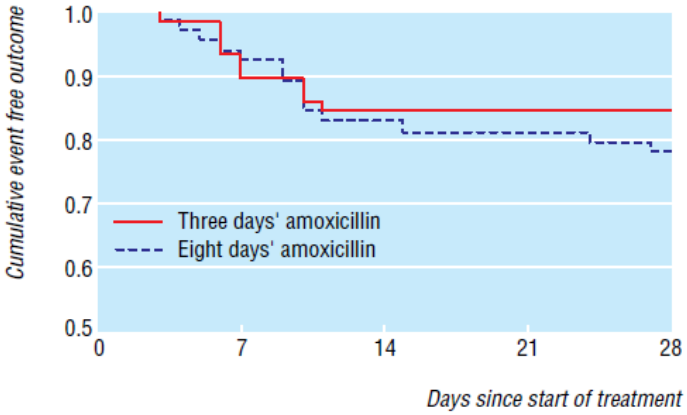


Fig 3 Proportion of patients considered clinical successes in intention to treat population. Day 3=day of randomisation

BMJ 2006;332:1355

JAMA Internal Medicine | Original Investigation | LESS IS MORE

Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia
A Multicenter Randomized Clinical Trial

Ane Uranga, MD; Pedro P. España, MD; Amaia Bilbao, MSc, PhD; Jose María Quintana, MD, PhD; Ignacio Arriaga, MD; Maider Intxausti, MD; Jose Luis Lobo, MD, PhD; Laura Tomás, MD; Jesus Camino, MD; Juan Nuñez, MD; Alberto Capelastegui, MD, PhD

Table 3. Clinical Success Rates at Days 10 and 30 Among Different Severity Groups Defined by PSI Class[a]

PSI Class	No. (%) of Participants		P Value
	Control Group	Intervention Group	
Clinical Success at Day 10			
PSI classes I-III			
Intent to treat	41/86 (47.7)	58/101 (57.4)	.18
Per protocol	39/80 (48.8)	58/94 (61.7)	.09
PSI classes IV-V			
Intent to treat	30/60 (50)	32/59 (54.2)	.64
Per protocol	28/53 (52.8)	28/50 (56)	.75
Clinical Success at Day 30			
PSI classes I-III			
Intent to treat	83/88 (94.3)	93/102 (91.2)	.41
Per protocol	80/82 (97.6)	89/95 (93.7)	.29
PSI classes IV-V			
Intent to treat	49/61 (80.3)	54/58 (93.1)	.04
Per protocol	46/54 (85.2)	47/49 (95.9)	.10

JAMA Intern Med. 2016;176(9):1257-1265.

Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia

A Multihospital Cohort Study

Valerie M. Vaughn, MD, MSc; Scott A. Flanders, MD; Ashley Snyder, MS; Anna Conlon, PhD; Mary A.M. Rogers, PhD, MS; Anurag N. Malani, MD; Elizabeth McLaughlin, MS, RN; Sarah Bloemers, MPH; Arjun Srinivasan, MD; Jerod Nagel, PharmD, BCPS; Scott Kaatz, DO; Danielle Osterholzer, MD; Rama Thyagarajan, MD; Lama Hsaiky, PharmD, BCPS; Vineet Chopra, MD, MSc; and Tejal N. Gandhi, MD

Table 3. Association of Excess Antibiotic Treatment Duration With 30-Day Adverse Outcomes (n = 6481)*

Outcomes at 30 Days	Appropriate Duration (n = 2090), n (%)†	Excess Duration (n = 4391), n (%)‡	Unadjusted OR per Excess Day (95% CI)§	Unadjusted P Value§	Adjusted OR per Excess Day (95% CI)§	Adjusted P Value§
Mortality‖	40 (1.9)	88 (2.0)	0.99 (0.94–1.03)	0.52	1.01 (0.97–1.05)	0.60
Readmission‖	294 (14.1)	497 (11.3)	0.99 (0.96–1.02)	0.48	1.00 (0.98–1.03)	0.92
Emergency department visit‖	238 (11.4)	480 (10.9)	0.97 (0.94–1.00)	0.021	0.98 (0.95–1.01)	0.166
Antibiotic-associated adverse event¶	72 (3.4)	210 (4.8)	1.04 (1.01–1.07)	0.012	1.03 (1.00–1.06)	0.038
Clostridioides difficile infection**	11 (0.5)	22 (0.5)	0.92 (0.81–1.05)	0.21	0.93 (0.81–1.07)	0.30
Provider-documented††‡‡	43 (2.1)	87 (2.0)	1.00 (0.94–1.05)	0.86	0.99 (0.94–1.05)	0.85
Patient-reported††§§	26/1132 (2.3)	114/2460 (4.6)	1.05 (1.02–1.08)	<0.001	1.05 (1.02–1.08)	0.001
Composite adverse outcome‖	499 (23.9)	897 (20.4)	0.98 (0.96–1.00)	0.078	0.99 (0.97–1.01)	0.40

Ann Intern Med. 2019;171:153-163.

EC2

Escenario clínico

Mujer de 29 años

Sana. 2 gestas, 2 partos

Tres episodios de cistitis en el último año

Presentación

Nausea y vómito de 3 días de evolución

48 previas con fiebre de 38.6°C y dolor lumbar bilateral

Malestar general

Exploración

TA 80/55 mmHg, FC 112, FR 24, T 38°C, SO2 96%

Dolor abdominal difuso, sin irritación peritoneal + Giordano derecho

Urocultivo Escherichia coli > 100,000 UFC	
Ampicilina	R
Amoxicilina/ Ac. clavulánico	R
Piperacilina/ Tazobactam	S
Cefoxitina	S
Ceftriaxona	R
Ceftazidima	R
Ertapenem	S
Meropenem	S
Ciprfloxacino	R
TMP/SMX	S

¿Tratamiento?

Pielonefritis

- Recomendaciones IDSA (2010)
- Nueva evidencia
- Recomendaciones Europeas (2018)

Clasificar gravedad
TMP/SMX
Cefalosporina de "amplio espectro"

Alta prevalencia de resistencias (cefalosporinas-quinolonas)

Pk/Pd nuevos fármacos, fosfomicina y carbapenémicos

5 – 7 días de Tx

Clasificar gravedad

Establecer riesgo de resistencias

Cefotaxima/Ceftriaxona
β-lactámico/IβL

Clinical Infectious Diseases 2011;52(5):e103–e120

www.uroweb.org/guideline/2018

Hospital Gra. Dr. Manuel Gea González

Management of complicated urinary tract infections in a referral center in Mexico

- Estudio descriptivo 173 pacientes con ITU complicada
  - Pielonefritis aguda – 53%
- Prevalencia de *E. coli* BLEE → 61.4%
- Otras resistencias:
  - Quinolonas: 89%
  - TMP/SXZ: 60%
  - Nitrofurantoína: 8%
- Ab más utilizado: FQ (63%)

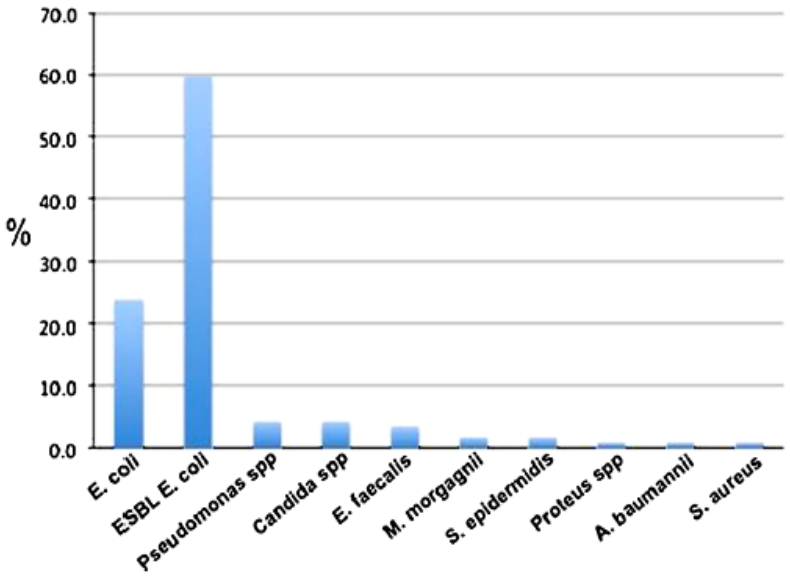


Fig. 1 Microorganism isolates by incidence

Int Urol Nephrol (2015) 47:229–2333

Tratamiento infecciones urinarias

- Bacteriuria asintomática → ¡NO SE TRATA!
- En presencia de síntomas urinarios:
  - Tomar en cuenta resistencias
  - Clasificar al paciente (cistitis vs pielonefritis/ no complicado vs complicado)
  - Siempre estudiar causas y complicaciones

TX BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

- ✓ Embarazadas
- ✓ Procedimientos urológicos invasivos
- ✓ Post trasplantados renales en el primer mes

Clinical Infectious Diseases, ciy1121: 1-28

JAMA. 2018 May 1;319(17):1781-1789

Autor	Revista y año	Características del estudio	Desenlaces	Comentarios
Eliakim-Raz et al	JAC, 2013	Revisión sistemática y meta-análisis 8 estudios, > 2000 pacientes Estudios aleatorizados que comparen < 7 días de tratamiento vs > 7 días	Falla clínica al final del tratamiento Falla clínica al final de seguimiento	Pielonefritis complicada No diferencias Estudios desde 1988

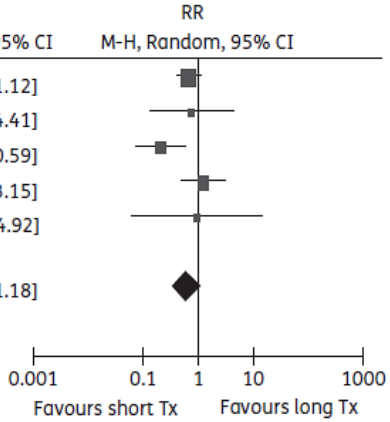
Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection— 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Noa Eliakim-Raz[1,2]*, Dafna Yahav[2,3], Mical Paul[2,3] and Leonard Leibovici[1,2]

Study or subgroup	Short Events	Short Total	Long Events	Long Total	Weight	RR M-H, Random, 95% CI
Peterson 2008	23	265	31	241	38.9%	0.67 [0.41–1.12]
Sandberg 2012	2	73	3	83	10.3%	0.76 [0.13–4.41]
Talan 2000	4	113	19	111	21.5%	0.21 [0.07–0.59]
de Gier 1995	7	18	5	16	24.5%	1.24 [0.49–3.15]
Klausner 2007	1	80	1	76	4.8%	0.95 [0.06–14.92]
Total (95% CI)		549		527	100.0%	0.63 [0.33–1.18]
Total events	37		59			

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.20$; $\chi^2 = 6.83$, df = 4 ($P = 0.15$); $I^2 = 41\%$

Test for overall effect: $Z = 1.45$ ($P = 0.15$)



Clinical failure at EOT in patient streated for pyelonephritis, comparing short versus long treatment

J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2183–2191

Autor	Revista y año	Características del estudio	Desenlaces	Comentarios
Chotiprasitsakul et al	CID, 2018 EEUU	Cohorte retrospectiva 3 centros 385 pacientes con bacteremia por enterobacterias Tratamiento corto (7-10 d) vs largo (10-15 d)	Mortalidad a 30 días	Cohorte con puntaje de propensión

Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score–Matched Cohort

Darunee Chotiprasitsakul,[1] Jennifer H. Han,[2] Sara E. Cosgrove,[3] Anthony D. Harris,[4] Ebbing Lautenbach,[2] Anna T. Conley,[5] Pam Tolomeo,[2] Jacqueleen Wise,[2] and Pranita D. Tamma[6], for the Antibacterial Resistance Leadership Group

Table 3. Thirty-Day All-Cause Mortality for Hospitalized Adult Patients With Enterobacteriaceae Bacteremia in a Propensity Score–Matched Cohort

Variable	Unadjusted HR (95% CI)	*P* Value	Adjusted HR[a] (95% CI)	*P* Value
Short-course therapy (6–10 d)	1.12 (.70–1.80)	.64	1.00 (.62–1.63)	.97
Urinary source	0.36 (.19–.67)	.001	0.49 (.26–.94)	.03
Pneumonia	3.06 (1.73–5.42)	<.001	1.60 (.85–3.02)	.15
Pitt bacteremia score	1.31 (1.21–1.42)	<.001	1.29 (1.17–1.43)	<.001
ICU on day 1 of bacteremia	2.38 (1.48–3.81)	<.001	0.99 (.56–1.76)	.98
End-stage liver disease	3.58 (2.05–6.06)	<.001	4.12 (2.30–7.39)	<.001
Immunocompromised status	1.03 (.63–1.70)	.89	1.40 (.83–2.36)	.21

Clinical Infectious Diseases 2018;66(2):172–7

EC3

Escenario clínico

Mujer de 38 años

Sana.

Acude por aumento de temperatura en muslo derecho

Presentación

3 días de evolución

No antecedentes

Exploración

TA 80/55 mmHg, FC 112, FR 24, T 37°C, SO2 96%

Dolor a la exploración sin datos de absceso

¿Tratamiento?

Celulitis

- Recomendaciones IDSA (2014)

Riesgo de SARM

Clasificar gravedad

Penicilina
Dicloxacilina
Cefalotina

TMP/SX
Clindamicina
Doxiciclina
Minociclina

Clinical Infectious Diseases 2014

Celulitis

- Clasificar riesgo y gravedad
- Descartar infecciones profundas
- Tomar en cuenta factores para prolongar terapia
- Tratamiento 5 – 10 días

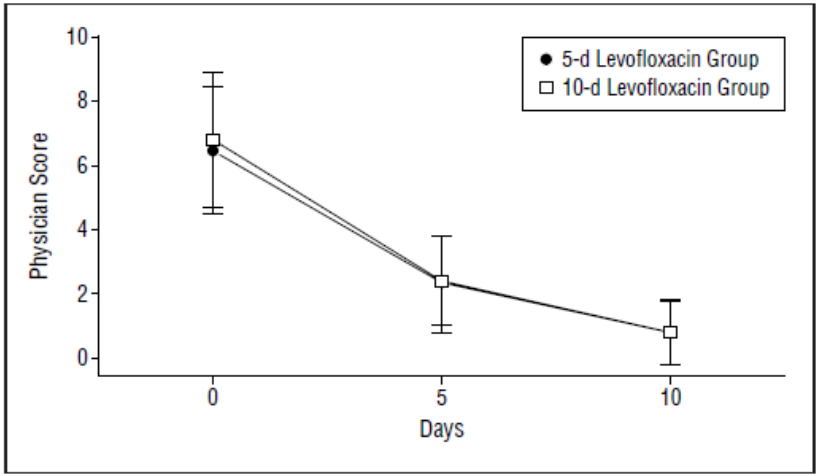
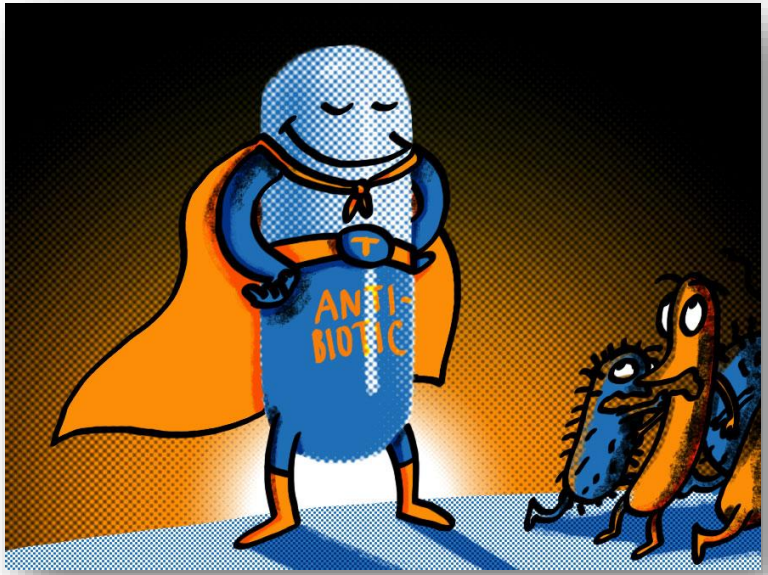


Figure 2. Serial physician composite scores for cellulitis with 5 vs 10 days of therapy. Physician composite score was a summation of 7 clinical indicators of cellulitis; maximum score 21 (see text for details). Error bars indicate SD.

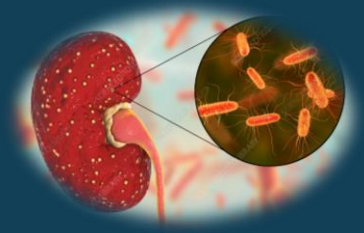
Arch Intern Med. 2004;164:1669-1674

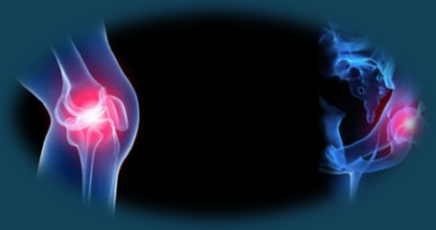
5



El nuevo mantra

"Shorter is better…"





El nuevo mantra, “Shorter = better”		
	Días de tratamiento	
Diagnóstico infeccioso	**Corto**	**Largo**
Neumonía comunitaria	**3 – 5**	**7 – 10**
Neumonía nosocomial	**7**	**10 – 15**
Neumonía asociada a ventilador	**8**	**15**
Pielonefritis	**5 – 7**	**10 – 14**
Infección intraabdominal	**4**	**10**
Bacteremia por Gram negativos	**7**	**14**
Exacerbación aguda de EPOC*	**< 5**	**> 7**
Sinusitis bacteriana aguda	**5**	**10**
Celulitis	**5 – 6**	**10**
Osteomielitis crónica	**42**	**84**
Artritis séptica	**14**	**28**
Neutropenia febril	**Afebril > 72 h**	**Neutros > 500**

JAMA Intern Med. 2016;176(9):1254-1255

Tratamientos de corta duración

Igualmente efectivos y con menos efectos adversos que terapias largas

Conclusiones

- Tratamientos cortos igualmente efectivos
- Siempre control de foco
- Impacto en desenlaces clínicos, microbiológicos y costos
- Programa de Stewardship

GRACIAS

rozu76@Hotmail.com