

Programa docente
Asignatura: “Enfermedades Infecciosas”
Curso 2018-2019

Principios de Uso de Antibióticos (i)



José Ramón Paño
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínico Universitario
Zaragoza

1. La **gran crisis** de las enfermedades infecciosas

Clinical Infectious Diseases

INVITED COMMENTARY



Crisis in Infectious Diseases: 2 Decades Later

Arturo Casadevall

Department of Molecular Microbiology and Immunology and Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland

[Clinical Infectious Diseases 2017;64\(7\):823–8](#)

Problemática de las **Enfermedades Infecciosas**

1. Nuevas enfermedades: VIH, Ébola, Gripe pandémica, Zika, CCHF...

2. Pacientes más frágiles (inmunodeprimidos):
trasplantados, oncológicos, tratamientos biológicos (AR, LES, Psoriasis, EM)

3. Fármacos menos eficaces:

[Clinical Infectious Diseases 2017;64\(7\):823–8](#)

El “milagro” de los antibióticos

a) Curación de enfermedades de alta morbimortalidad

- Neumonía
- Erisipela / celulitis
- Disentería
- ...

b) Desarrollo de la Medicina moderna

- Quimioterapia
- Cirugía Oncológica
- Trasplantes
- Soporte vital
- ...



de la frecuencia y consecuencias de complicaciones infecciosas

**¿Qué es lo que está poniendo en
riesgo el “milagro” de los
antibióticos?**

¿Qué es lo que está poniendo en riesgo
el “milagro” de los antibióticos?

El aumento de la **resistencia de las
bacterias a los antibióticos**

¿Por qué está aumentando la frecuencia de resistencia a los antibióticos?

Emergencia de resistencia antibiótica = **CRISIS**



Drug-Resistant Bacteria Found in 4-Million-Year-Old Cave

Microbes from pristine areas can battle modern medicine, study says.



Ver [aquí](#)

Crisis antibiótica: Emergencia de resistencia



HEALTH

Antibiotic Resistant Genes Are Everywhere, Even in Arctic Ice

Alice Park @aliceparkny | May 8, 2014



Antibiotic resistant genes are found in soil, Arctic permafrost and deep in the oceans – even where there aren't any antibiotics. That means that resistance could become an even bigger problem than scientists thought

Emergencia de resistencia antibiótica = **CRISIS**



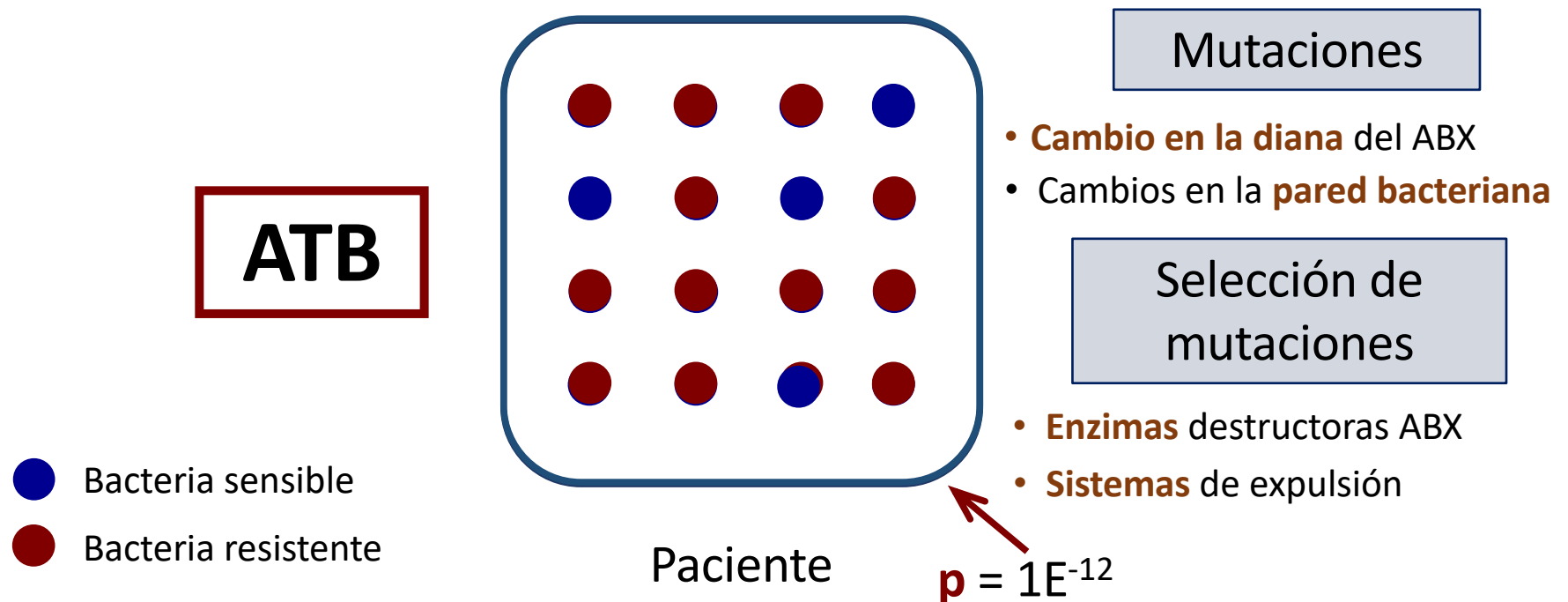
Drug-Resistant Bacteria Found in 4-Million-Year-Old Cave

Microbes from pristine areas can battle modern medicine, study says.



¿Por qué está aumentando la frecuencia de resistencia a los antibióticos?

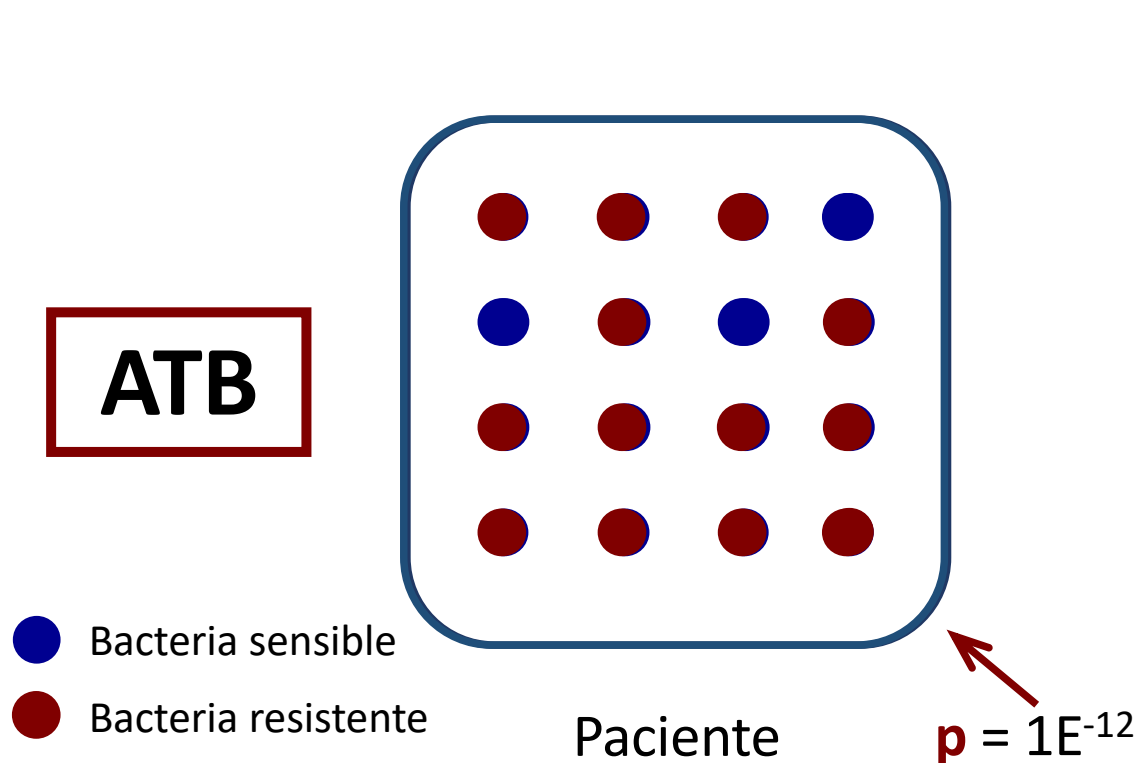
1) El uso de antibióticos conduce a la resistencia de los microorganismos



Resistencia a los antibióticos ¿Por qué?

1) El uso de antibióticos conduce a la resistencia

Darwinismo: “If you **use it**, you **lose it**”



Resistencia a los antibióticos ¿Por qué?

1) El **uso de antibióticos** conduce a la **resistencia**

**Cada vez que se prescribe / consume un antibiótico
muere un gatito...**

...por lo menos **utilícenlo cuando algún paciente vaya
a beneficiarse de ello de forma significativa**

Resistencia a los antibióticos ¿Por qué?

1) El **uso de antibióticos** conduce a la **resistencia**



Cuando un problema es de todos,
acaba por no ser de nadie



Science

12 December 2003

Vol. 302 No. 5652
Pages 1845-2016 \$10

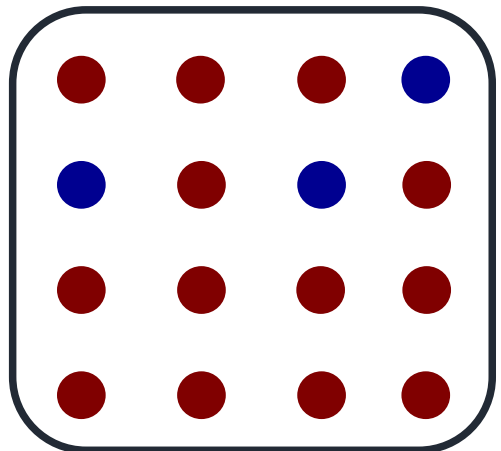
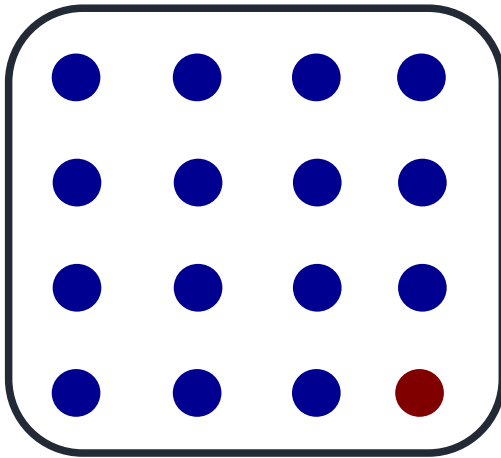
TRAGEDY OF THE COMMONS?



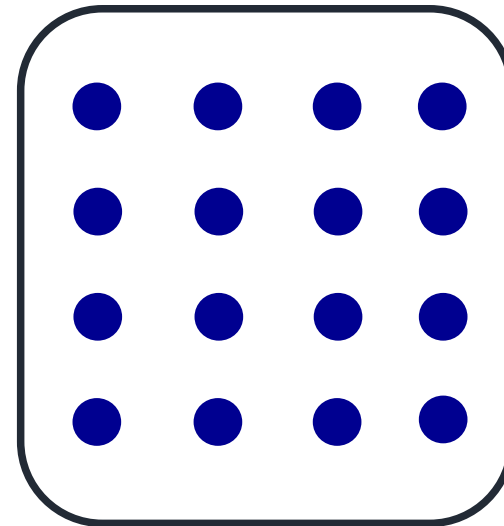
AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE

Resistencia a los antibióticos ¿Por qué?

2) La **resistencia** antibiótica **se transmite**

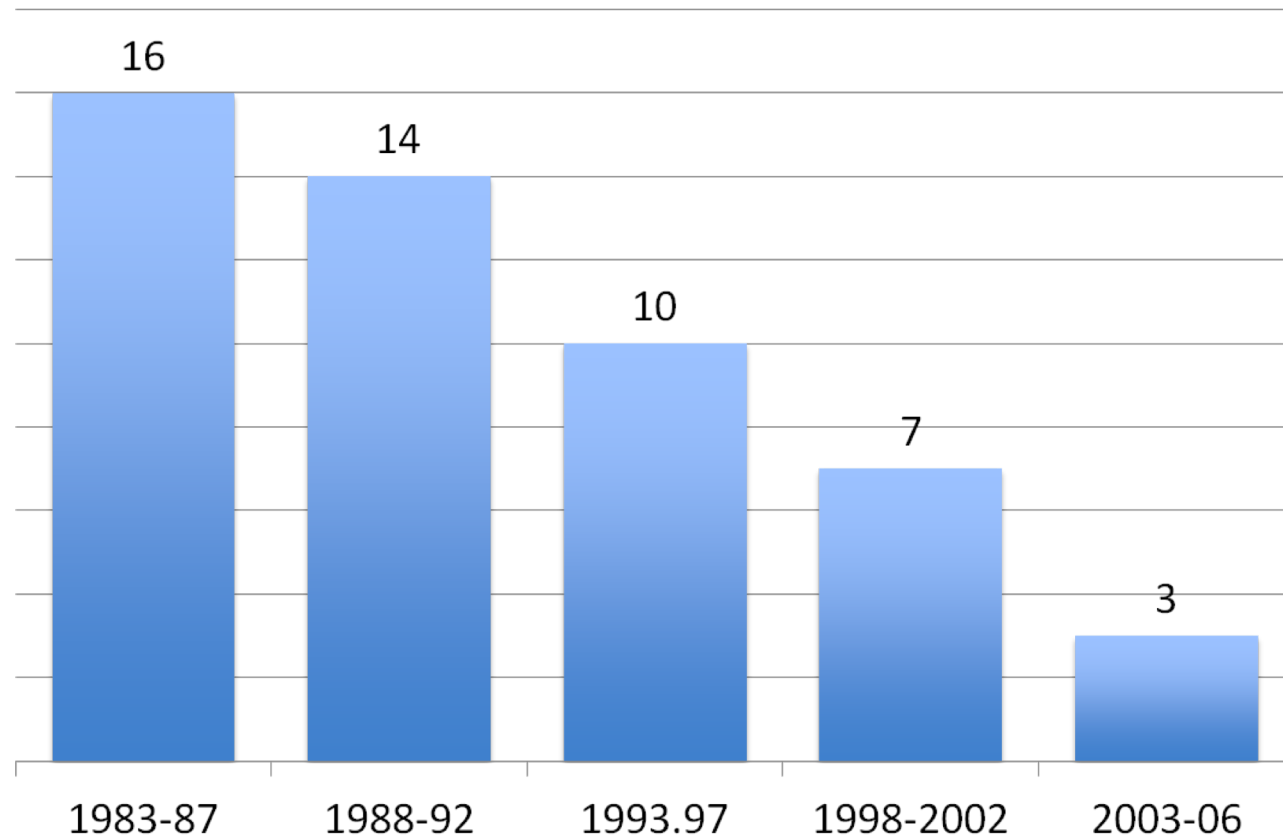


¿?



Resistencia a los antibióticos ¿Por qué?

3) Parón en el desarrollo de nuevos antibióticos



Número de antibióticos aprobados para su uso en humanos

TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

**THE REVIEW ON
ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

CHAIRERD BY JIM O'NEILL

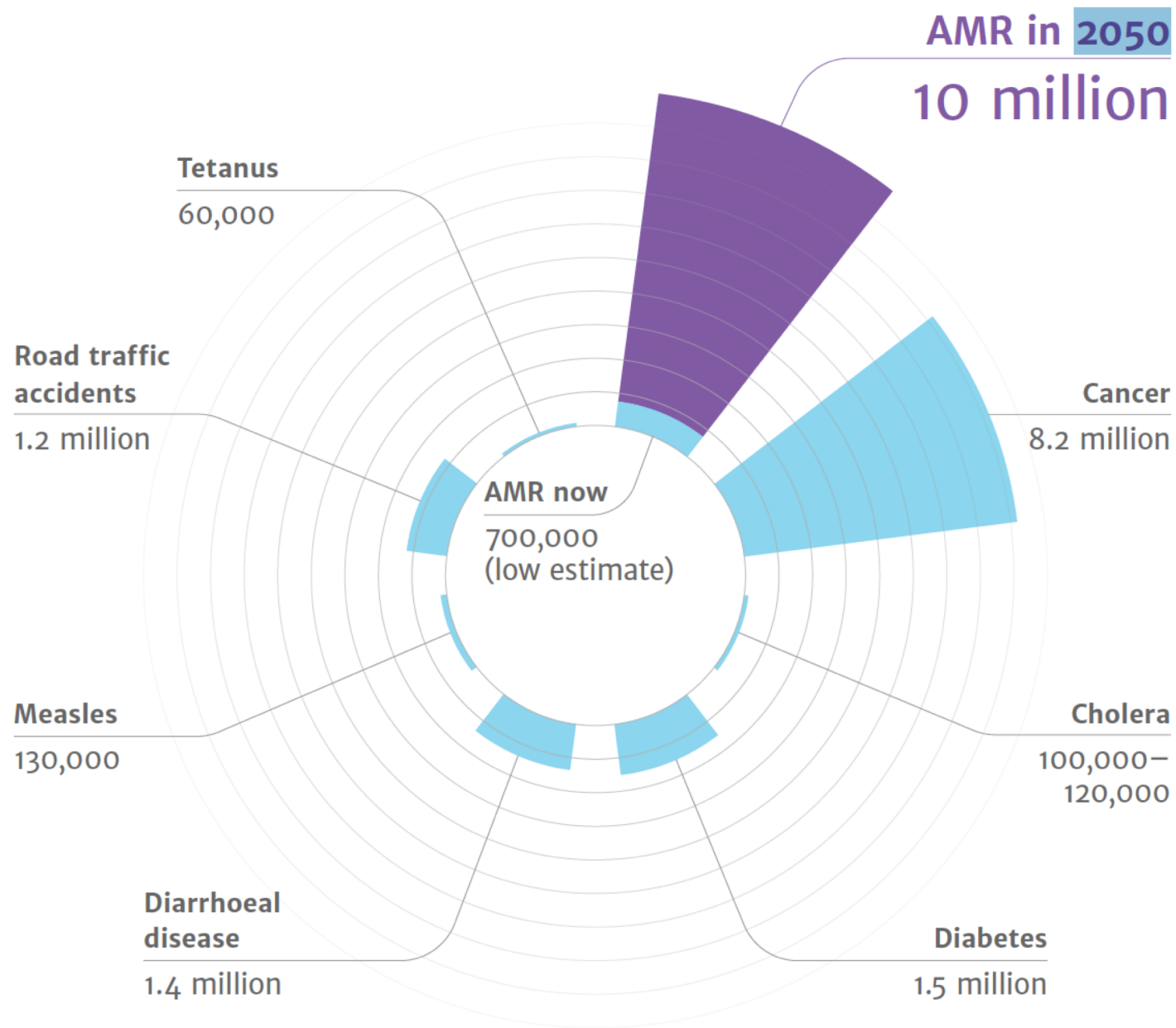
MAY 2016

Review on Antimicrobial Resistance

IF NOT TACKLED, RISING AMR COULD HAVE A DEVASTATING IMPACT



By 2050, the death toll could be a staggering
one person every three seconds
if AMR is not tackled now.



La **resistencia a los antibióticos**...



... es el **cambio climático** de la **Medicina**

Resistencia antibiótica: **Rescapitulación**

- Los antibióticos son un **recurso muy valioso para la sociedad**
- **Su valor disminuye por la resistencia** de las bacterias a los antibióticos.
- La **resistencia** a los antibióticos es un **problema complejo, difícil de gestionar**



Resistencia antibiótica: **Rescapitulación (ii)**

- La **resistencia** a los antibióticos es un **problema** muy **complejo, difícil de gestionar**
- **Aunque de forma aislada, nadie es capaz impactar de forma significativa en la solución...**

- ...los **múltiples pequeños impactos** del día a día son los que **pueden cambiar las cosas**

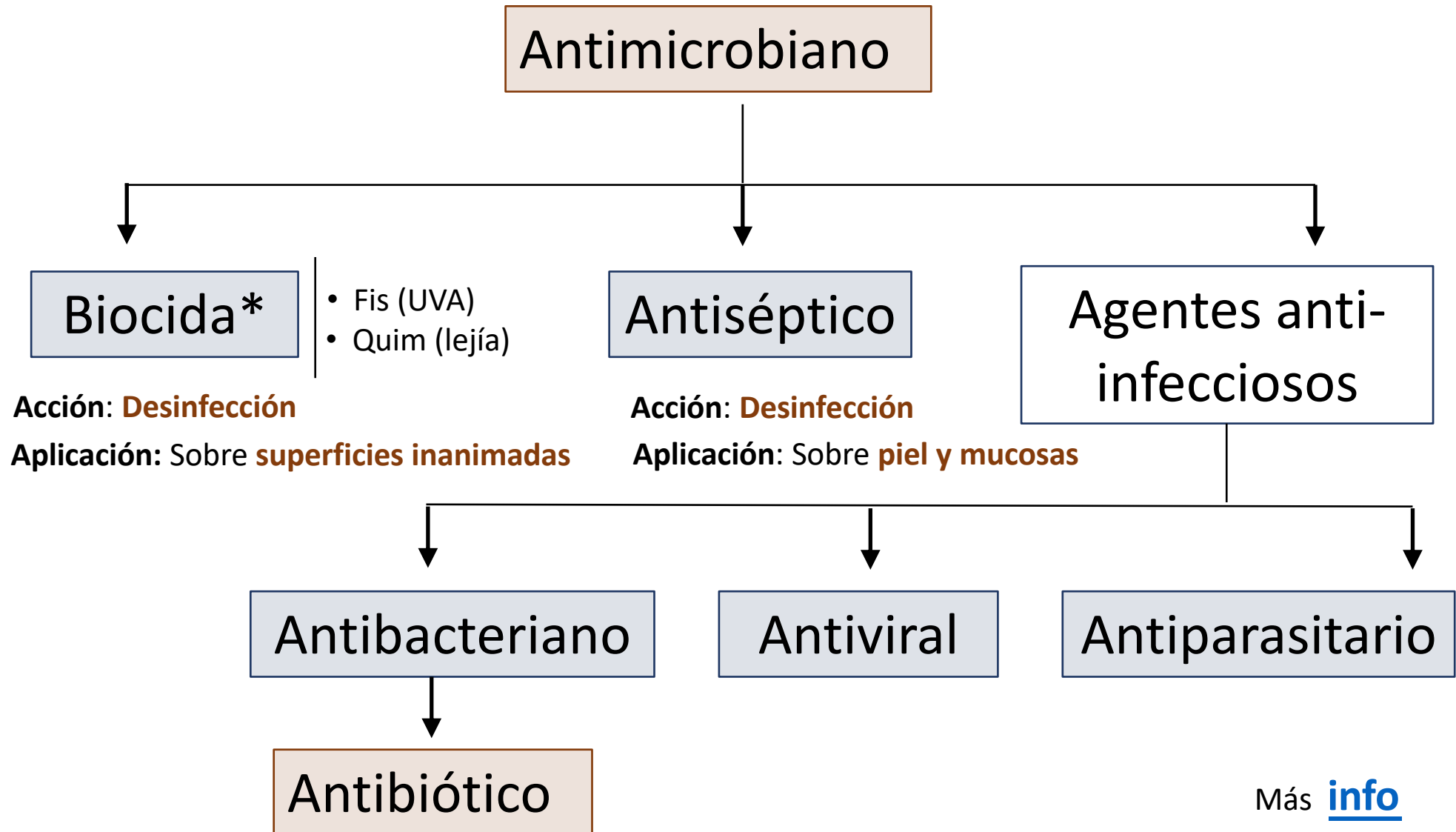
- el **cuidado del uso** de los antibióticos es crítico y eso **nos ha sido confiado por la sociedad**

WE NEED YOU!

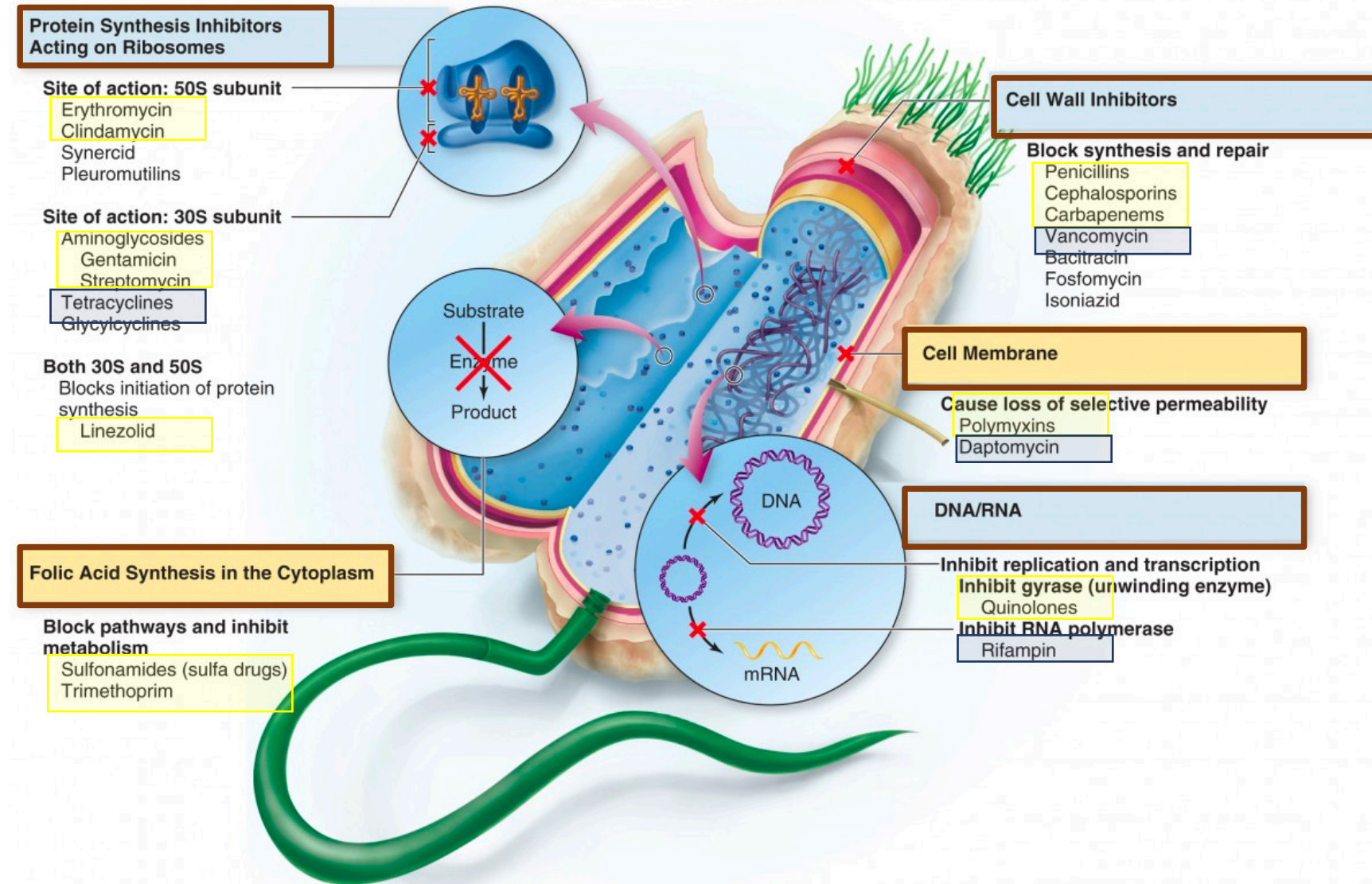


2. Algunos **conceptos**

2.1. Antimicrobianos



2.2. Mecanismo de acción de los antibióticos



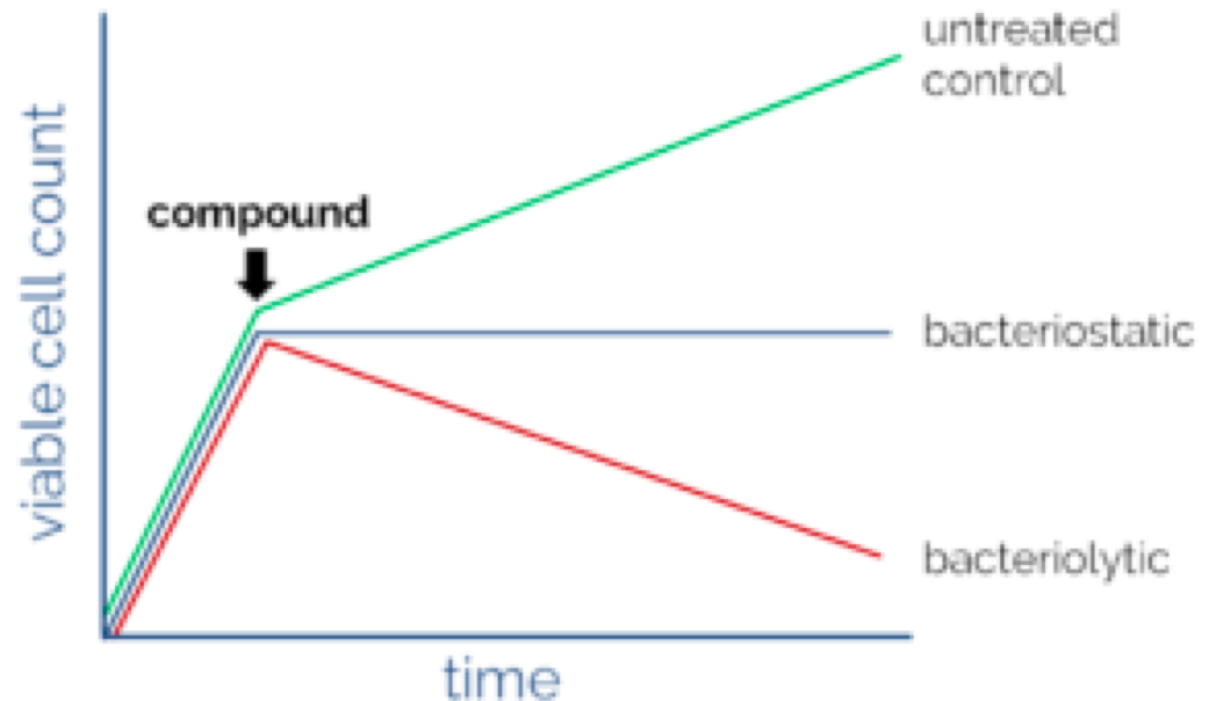
2.3. Antibióticos **bactericidas vs bacteriostáticos**

Bactericida: Que “mata” o destruye bacterias

- β -lactámicos
- Vancomicina
- Daptomicina
- Quinolonas

Bacteriostático: Que inhibe el crecimiento

- Macrólidos
- Clindamicina
- Tetraciclinas
- Linezolid



2.3. Antibióticos **bactericidas vs bacteriostáticos**

Clásicamente:

Se ha dado **preferencia** de uso de **bactericida** sobre bacteriostáticos, especialmente en:

- **Inmunodeprimidos** (neutropenia)
- **Endocarditis**
- **Infecciones SNC**

Evidencia:

No obstante, las **ventajas de la utilización de** antibióticos **bactericidas NO se ha demostrado** clínicamente

[Clinical Infectious Diseases 2018;66\(9\):1470–4](#)

2.4. Antibióticos: **perfil de resistencia y espectro de acción**

Perfil de resistencia (de una bacteria):

- Relación de antibióticos frente a los que presenta **resistencia**: **intrínseca** o **extrínseca**

Espectro de acción (de un antibiótico)

- **Conjunto de microorganismos** para los que un **antibiótico** es **activo** (bactericida / bacteriostática)

Antibiograma:

- **Experimento** que expone a la bacteria problema a **múltiples antibióticos** en condiciones estandarizadas **para identificar cuáles son activos frente a la misma**

2.4. Antibióticos: **perfil de resistencia y espectro de acción**

Antibiograma:

Urocultivo		Positivo
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Ampicilina	>16	Resistente
Amoxicilina/Ac. clavulánico	>16/8	Resistente
Piperacilina/Tazobactam	>64	Resistente
Cefalotina	>16	Resistente
Cefazolina	>16	Resistente
Cefuroxima	>16	Resistente
Cefoxitina	>16	Resistente
Cefotaxima	>32	Resistente
Ceftazidima	>16	Resistente
Cefepime	>16	Resistente
Ertapenem	>1	Resistente
Imipenem	4	Intermedio
Gentamicina	>8	Resistente
Tobramicina	>8	Resistente
Fosfomicina	32	Sensible
Trimetoprim/Sulfametoxazol	>4/76	Resistente
Nitrofurantoina	>64	Resistente
Ac. Nalidixico	>16	Resistente
Ciprofloxacino	>2	Resistente
Norfloxacina	>1	Resistente

Antibiograma acumulado o institucional: Datos agregados de sensibilidad de una determinada bacteria en determinado ámbito de espacio y tiempo

2.4. Antibióticos: **perfil de resistencia y espectro de acción**

β -lactámicos

“Que NO falte un β -lactámico en el tratamiento de una infección grave”

- Bactericidas -> Alteran la **síntesis de la pared** (PBP)
- Tiempo-dependientes
- Poco tóxicos: neurotoxicidad / tox. hematológica / inmune
- Biodisponibilidad “baja” -> dosis orales <<< parenterales

Penicilinas

Cefalosporinas (1ª-5ª)

Carbapenémicos

Monobactámicos

+/- Inhibidores de β -lactamasa

1. Penicilina

[illegible]

2. Ampicilina

[illegible]

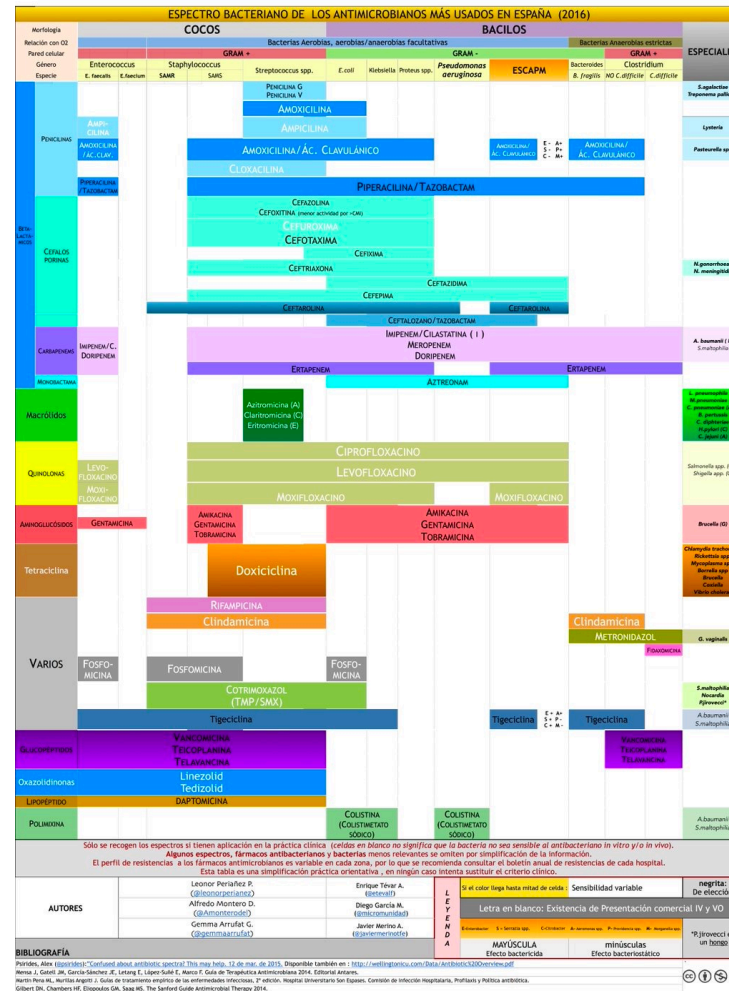
3. Piperacilina

[illegible]

4. Cloxacilina

[illegible]

2.4. Antibióticos: **perfil de resistencia y espectro de acción**



www.proantibioticos.com (ver **aquí**)

2.4. Antibióticos: **perfil de resistencia y espectro de acción**

Espectro reducido

Cloxacilina

SAS	SARM	E-calis	E-cium	Strep	Ent-wt	Ent-BL	Ent-BLEE	PAS	Anae

Amplio espectro

Imipenem

Riesgo / Daño colateral

SASM	SARM	E-calis	E-cium	Strep	Ent-wt	Ent-BL	Ent-BLEE	PAS	Anae

Se debe utilizar el antibiótico eficaz de **menor espectro posible**

2.5. Antibióticos: **combinación**

Existen **3 posibles razones para combinar** antibióticos en un paciente

1. **Aumentar espectro** (principal razón)

Imipenem + Vancomicina

SASM	SARM	E-calis	E-cium	Strep	Ent-wt	Ent-BL	Ent-BLEE	PAS	Anae

2. **Buscar sinergia**

3. **Prevenir emergencia de resistencia**

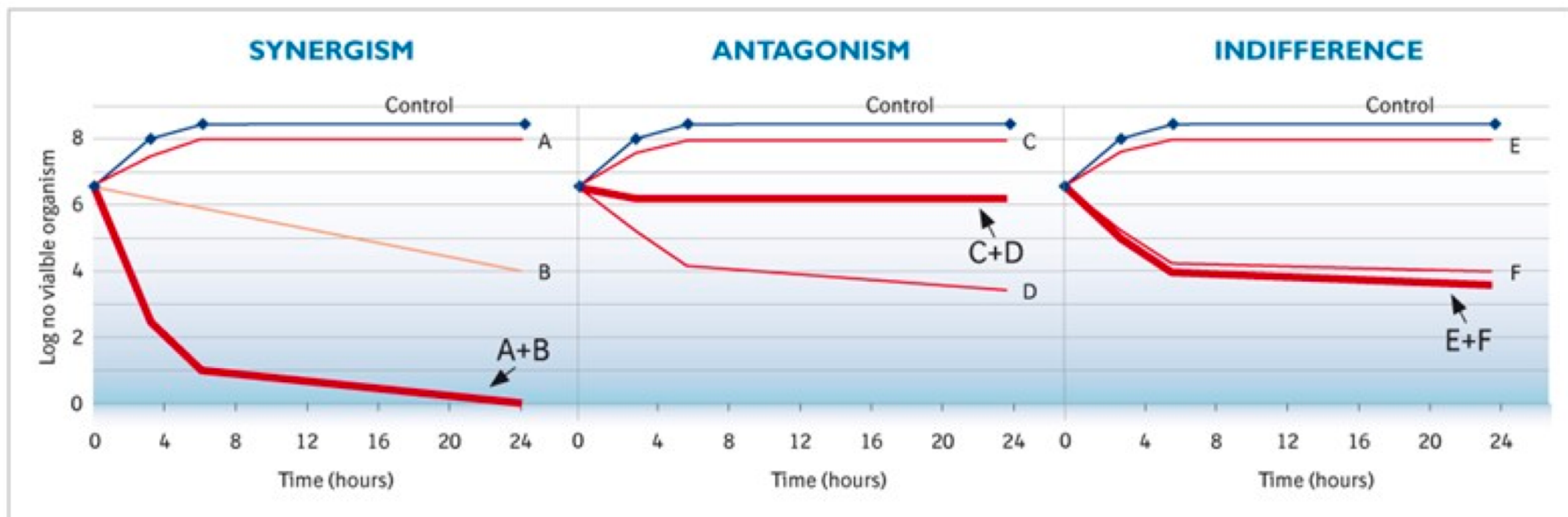
2.5. Antibióticos: **combinación**

Existen **3 posibles razones para combinar** antibióticos

1. Aumentar espectro (principal razón)

2. Buscar sinergia

- Aumentar la potencia / eficacia de un antibiótico ($1+1 > 2$)



3. Prevenir emergencia de resistencia

2.5. Antibióticos: **combinación**

Existen **3 posibles razones para combinar** antibióticos

1. Aumentar espectro (principal razón)

2. Buscar sinergia

- Aumentar la potencia de un antibiótico ($1+1 > 2$)
- **Difícil correlación** antibiograma / clínica
- Algunas **indicaciones** para organismos concretos
 - Endocarditis infecciosa
 - Infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos (neutropenia)
 - Infecciones protésicas (biocapa/biofilm)

3. Prevenir emergencia de resistencia

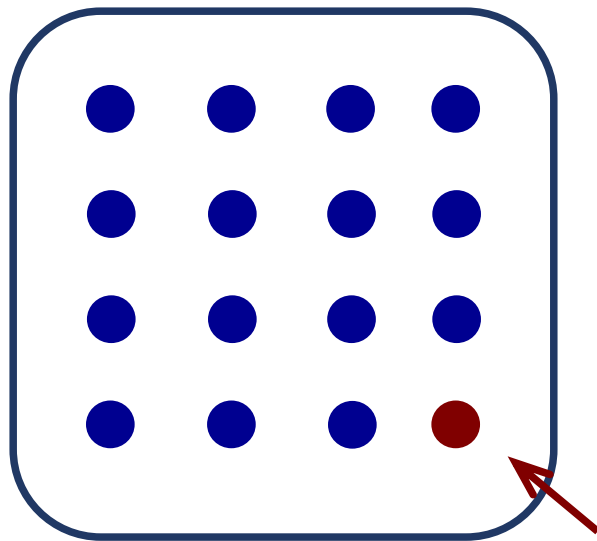
2.5. Antibióticos: **combinación**

Existen **3 posibles razones para combinar** antibióticos

1. Aumentar espectro (principal razón)

2. Buscar sinergia

3. Prevenir emergencia / selección de resistencia



Indicaciones:

- Tuberculosis
- Infecciones por **microorganismos multirresistentes** parcialmente sensibles a un antibiótico

$$p = 1E^{-12}$$

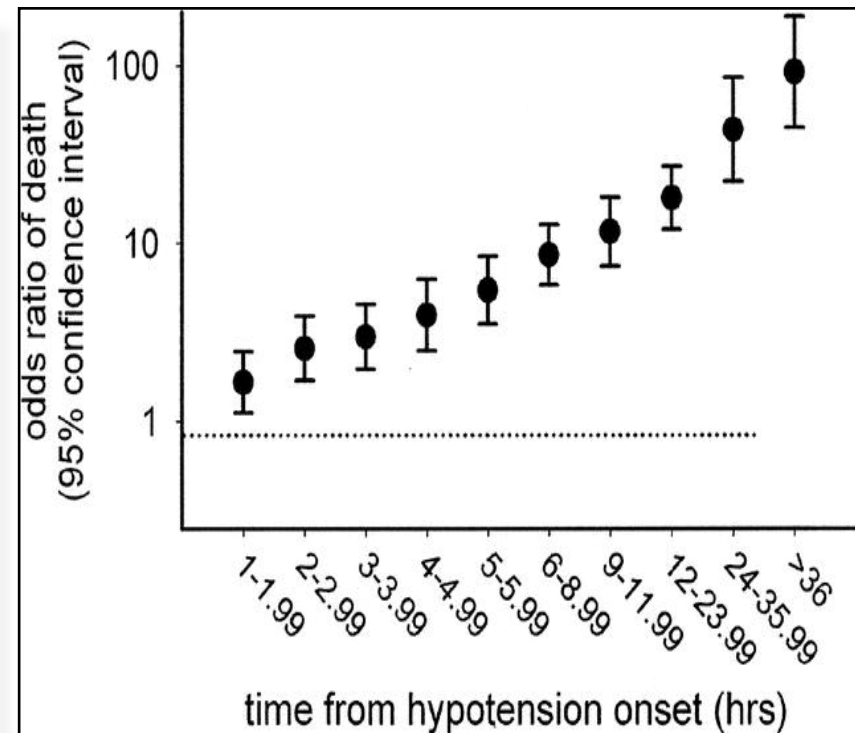
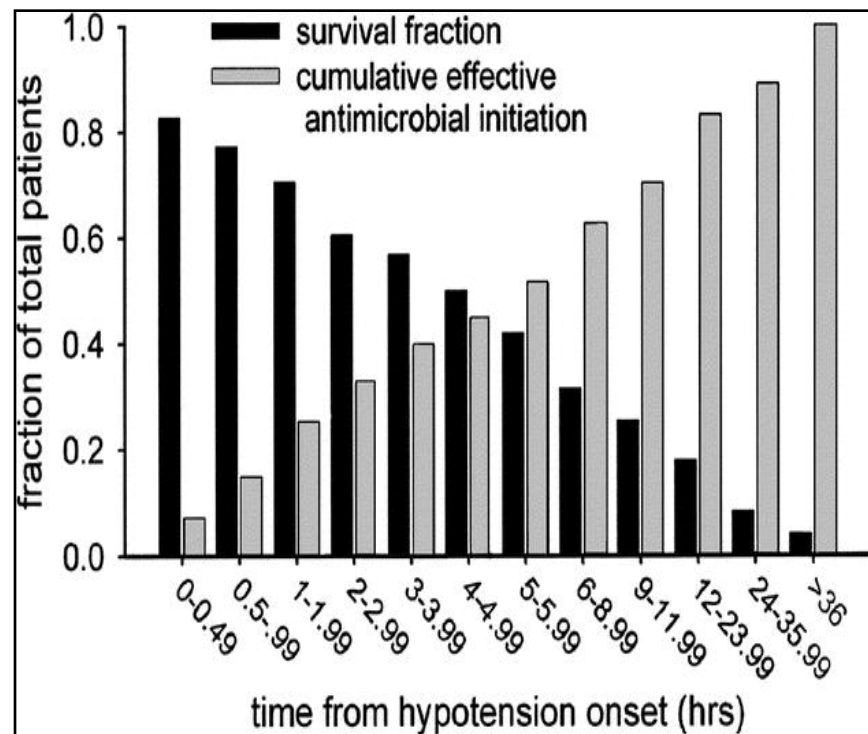
2.6. Tratamiento: **empírico** vs **dirigido**

Tratamiento antibiótico empírico (de probabilidad)

- Tratamiento antibiótico que **se inicia**:
 1. En ausencia de una infección confirmada (**infección probable**)
 2. Antes de conocer la etiología de una infección confirmada (**etiología probable**)
- **Justificado** si **demorar el inicio** de un tratamiento antibiótico activo expone al paciente a un **perjuicio**

Tratamiento antibiótico empírico (de probabilidad)

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*



Kumar et al; Crit Care Med 2006; 34: 1589-96

Tratamiento antibiótico empírico (de probabilidad)

En pacientes con **shock séptico** se debe iniciar **tratamiento antibiótico activo** frente a la **causa** de infección **antes de 60 minutos**

Kumar et al; Crit Care Med 2006; 34: 1589-96

Tratamiento antibiótico empírico (de probabilidad)

Círculo vicioso

Tratamiento **inapropiado** aumenta **mortalidad***



Tratamiento **amplio** espectro



Exceso antibiótico



Favorece la **resistencia**



Aumenta la probabilidad de tratamiento **inapropiado**

2.6. Tratamiento: **empírico** vs **dirigido**

Tratamiento antibiótico empírico (de probabilidad)

- Tratamiento antibiótico que **se inicia**:
 1. En ausencia de una infección confirmada (**infección probable**)
 2. Antes de conocer la etiología de una infección confirmada (**etiología probable**)
- **Justificado** si **demorar el inicio** de un tratamiento antibiótico activo expone al paciente a un **perjuicio**
 1. **Shock séptico y sepsis grave** de **cualquier origen**

2.6. Tratamiento: **empírico** vs **dirigido**

Tratamiento antibiótico empírico (de probabilidad)

- Tratamiento antibiótico que **se inicia**:
 1. En ausencia de una infección confirmada (**infección probable**)
 2. Antes de conocer la etiología de una infección confirmada (**etiología probable**)
- **Justificado** si **demorar el inicio** de un tratamiento antibiótico activo expone al paciente a un **perjuicio**

- +
↓
-
1. Sepsis grave/shock séptico de **cualquier origen**
 2. Infecciones focales que **lo precisan siempre**: meningitis, neumonía, etc
 3. Infecciones no graves en los que **está indicado**: infección urinaria comunitaria

Observations on Spiraling Empiricism: Its Causes, Allure, and Perils, with Particular Reference to Antibiotic Therapy

JEROME H. KIM, M.D., HARRY A. GALLIS, M.D. *Durham, North Carolina*

TABLE II

Fallacies in Antibiotic Therapy

-
- I. Broader is better
 - II. Failure to respond is failure to cover
 - III. When in doubt, change drugs, or add another
 - IV. More disease(s), more drugs
 - V. Sickness requires immediate treatment
 - VI. Response implies diagnosis
 - VII. Bigger disease, bigger drugs
 - VIII. Bigger disease, newer drugs
 - IX. Antibiotics are non-toxic

Am J Med. 1989 Aug;87(2):201-6.

Crisis de las Enfermedades Infecciosas



En gran parte es un **efecto colateral** del “**milagro antibiótico**”

Era **preantibiótica** (1890-1940)

- Escasas moléculas con actividad antimicrobiana
- **Sueroterapia** (tratamiento específico guiado por patógeno)
- **Fagoterapia** (tratamiento específico guiado por patógeno)

Era **antibiótica** (1940-¿?)

- **Muchas moléculas** antimicrobianas (amplio espectro)

Expansión del empirismo



Atrofia diagnóstica

En gran parte es un **efecto colateral** del “**milagro antibiótico**”

Era **antibiótica** (1940- ¿?)

- **Muchas moléculas** antimicrobianas (amplio espectro)

Expansión del empirismo



Atrofia diagnóstica

Diagnóstico neumonía neumocócica



Exceso antibiótico (despilfarro)



Resistencia antibiótica (ruina)



2.6. Tratamiento: **empírico** vs **dirigido**

Tratamiento antibiótico empírico (de probabilidad)



This Issue

Views **46,795** | Citations **1** | Altmetric **418**



Viewpoint



October 9, 2018

More ▾

Antibiotics for Sepsis—Finding the Equilibrium

Michael Klompas, MD, MPH^{1,2}; Thierry Calandra, MD, PhD³; Mervyn Singer, MD, FRCP⁴

2.6. Tratamiento: **empírico** vs **dirigido**

Tratamiento antibiótico dirigido (de certeza)

- Tratamiento **específico** de los **microorganismos causantes**
- Requiere un **diagnóstico microbiológico rápido y fiable**

Tratamiento Empirico

vs

Tratamiento dirigido

- | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| • Tratamiento de probabilidad | • Tratamiento de Certeza |
| • Amplio espectro | • Espectro “necesario” |
| • Exceso antibiótico | • menos presión antibiótica |
| • Opciones limitadas si toxicidad | • 2ª/3ª línea |

A pesar de estas ventajas la **transición sólo** se realiza en **20-40%**

2.7. Profilaxis

- **Intención:** prevenir infección en pacientes con alto riesgo

Profilaxis primaria

- Pacientes que no han tenido infección

Profilaxis secundaria

- Pacientes que ya han tenido infección

Ejemplos

- 1 |
 - Profilaxis de infección quirúrgica: alto riesgo y/o consecuencias
 - Profilaxis de endocarditis infecciosa
 - Inmunodeprimidos: *Pneumocystis*, CMV

En gran parte es un **efecto colateral** del “**milagro antibiótico**”

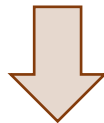
Era **antibiótica** (1940- ¿?)

- **Muchas moléculas** antimicrobianas (amplio espectro)

Expansión del empirismo



Atrofia diagnóstica

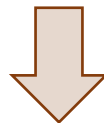


Exceso antibiótico (despilfarro)

Diagnóstico neumonía neumocócica

1930

6 horas

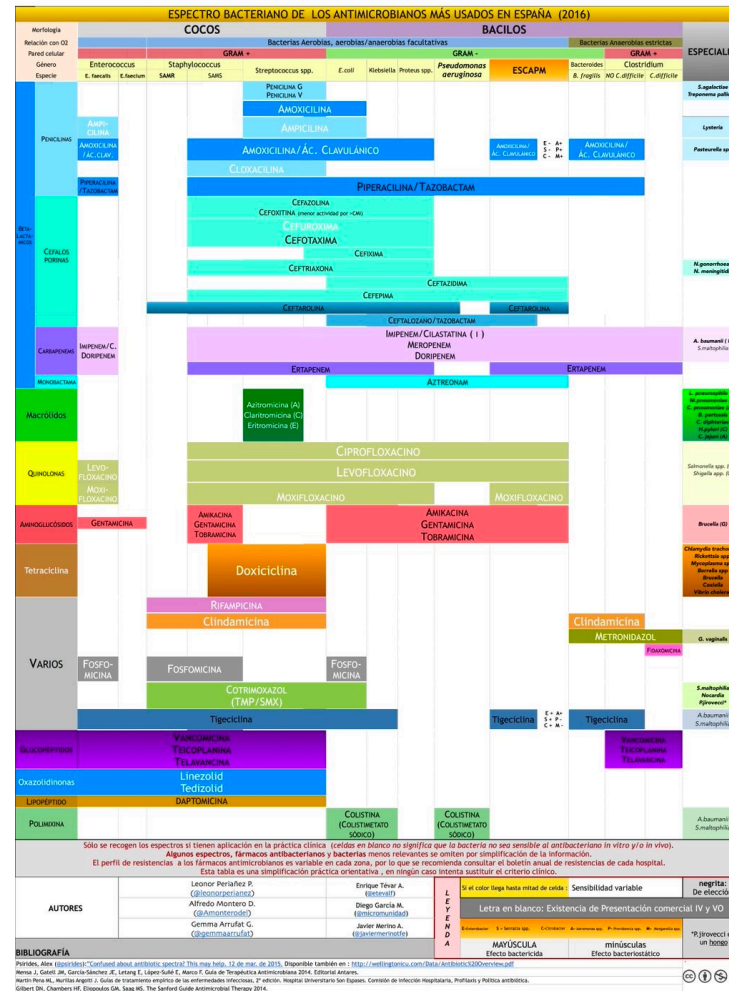


Resistencia antibiótica (ruina)

2000

2-3 días

2.4. Antibióticos: **perfil de resistencia y espectro de acción**



www.proantibioticos.com (ver **aquí**)

Observations on Spiraling Empiricism: Its Causes, Allure, and Perils, with Particular Reference to Antibiotic Therapy

JEROME H. KIM, M.D., HARRY A. GALLIS, M.D. *Durham, North Carolina*

TABLE II

Fallacies in Antibiotic Therapy

-
- I. Broader is better
 - II. Failure to respond is failure to cover
 - III. When in doubt, change drugs, or add another
 - IV. More disease(s), more drugs
 - V. Sickness requires immediate treatment
 - VI. Response implies diagnosis
 - VII. Bigger disease, bigger drugs
 - VIII. Bigger disease, newer drugs
 - IX. Antibiotics are non-toxic