67 CONGRESO NACIONAL · 24-26 NOVIEMBRE · BARCELONA 2022

ReFORMÚLaTE

EL QUID DE LA CUESTIÓN: ¿QUÉ QUIERES SABER SOBRE…?

“Enfermedades Infecciosas”

JOSÉ MARÍA GUTIÉRREZ URBÓN
Complexo Hospitalario A Coruña

1. ¿Cuándo utilizar los nuevos betalactámicos de forma empírica?
2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?
3. ¿Puedo usar con tranquilidad un antibiótico que es "I" (sensibilidad intermedia) en antibiograma?
4. ¿Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?
5. ¿Cuándo utilizar terapia antibiótica inhalada en NAVM?
6. Dosificación de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC

1. ¿Cuándo utilizar los nuevos betalactámicos de forma empírica?

Ceftolozano-tazobactam	Ceftazidima-avibactam Meropenem-vaborbactam	Ceftarolina/ceftobiprol
P. aeruginosa XDR	EPC	SARM, SCoN
7,2%, 25%XDR **2%**	**2%**	2% + 4%= **6%**
Factores de riesgo: **Colonización previa**, adquisición nosocomial, antibióticos previos, edad, comorbilidad		
Gravedad: Margen de maniobra ante fracaso terapéutico		
Brotes, alta prevalencia XDR		
Si empiezo: Esfuerzo para el diagnóstico microbiológico y ajuste según resultados		

1. ¿Cuándo utilizar los nuevos betalactámicos de forma empírica?

Nosocomial infection with:

- **Sepsis criteria**
- **SIRS citeria, Charlson index ≥ 4 and CRP ≥ 200 mg/L or PCT ≥ 10 ng/mL**

Biochemistry test and microbiological studies

Nasal, pharyngal and rectal swab culture
Detection of (1–3)-β-D-glucan

Focus control + **1. Ceftazidime-avibactam + daptomycin, linezolid or vancomycin or**
2. Meropenem + amikacin or colistin ± daptomycin or linezolid or
3. Ceftazidime-avibactam + meropenem (see text) + **Hemodynamic stabilization**

24-48 hours after; has the etiological microorganism been identified?

YES

Adjust the antibiotic treatment to the sensistivity (antibiogram) of the isolated microorganism
In the case of intra-abdominal and gynecological infection and in some skin and soft tissue infections isolation of a microorganism does not rule out the possibility of polymicrobial infection

NO

Is mucosal swab culture available?

YES

-Isolation of *Enterobacteriaceae* resistant to 3rd generation cephalosporins (ESBL or AmpC): **meropenem, ertapenem or ceftazidime-avibactam**
-Isolation of *Enterobacteriaceae* resistant to carbapenems (non-metallo- β-carbapenemases): **ceftazidime-avibactam**
-Isolation of *P. aeruginosa*: antibiotic adjusted to the antibiogram or **ceftolozane-tazobactam.**
-If no microorganisms with resistance factors are detected: **ceftriaxone or cefotaxime**
-If *S. aureus* is not isolated from the nasal swab and a predominance of *Enterococcus* spp is not observed on the rectal swab, consider **withdrawal of daptomycin and linezolid**
-If (1-3)-β-D-glucan is negative, **stop the antifungal therapy**

NO

Choice of definitive empirical treatment based on:
- History of colonization/infection
- Antibiotics that the patient has received in the last 3 months
- The colonization pressure of the hospitalization unit (see text)

Rev Esp Quimioter 2021;34(5):511-24

1. ¿Cuándo utilizar los nuevos betalactámicos de forma empírica?
2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?
3. ¿Puedo usar con tranquilidad un antibiótico que es "I" (sensibilidad intermedia) en antibiograma?
4. ¿Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?
5. ¿Cuándo utilizar terapia antibiótica inhalada en NAVM?
6. Dosificación de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC

2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?

A favor terapia combinada:

- Amplio porcentaje de cepas resistentes
- Posibilidad de resistencia durante el tratamiento
- Sinergia entre antimicrobianos
- Tipo y gravedad de la infección/estado del paciente

En contra terapia combinada:

- Reacciones adversas a fármacos
- Coste

2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?

Porcentaje de sensibilidad aislados de *P. aeruginosa* en tracto respiratorio inferior. Área sanitaria La Coruña 2019

Betalactámicos	% S
Ceftolozano-tazob	91
Piperacilina-tazob	85
Ceftazidima	83
Meropenem	81
Cefepime	79
Imipenem	76

Otros agentes	% S
Colistina	97
Tobramicina	85
Amikacina	71
Ciprofloxacino	52

Tratamiento empírico: Si S < 90% usar biterapia

2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?

Resistencia durante el tratamiento

Alto inóculo	✓	Inicio agresivo
Concentraciones subterapéuticas del Ab	✓	Dosis altas
Exposición prolongada al Ab	✓	Duración limitada

2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?

Sinergia de antibacterianos

Betalactámicos

Aminoglucósidos

Fluoroquinolonas

Colistina

Fosfomicina

En general sinergia o adición de efectos. No antagonismo

La combinación está más limitada por la potenciación de la toxicidad

2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?

Referencia	Recomendación
Clin Microbiol Rev 2012; 25:450–70	No evidencia a favor de la adición de un 2º agente si el primero es activo
IDSA 2022 DTR-*P.aeruginosa*	No recomendada si es sensible *in-vitro* a un agente de primera línea
ESCMID 2002 CR-*P.aeruginosa*	Ni a favor ni en contra Si no uso betalactámico: Combinación Monoterapia: Valorar individual si infección no grave leve y según el foco

2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?

Infección y paciente

Terapia combinada

- Sepsis grave
- Neutropenia
- Infección SNC/endocarditis
- Formación de biopelículas: Quemados/bronquiectasias

Propuesta: Inicio con betalactámico + aminoglucósido y supender al tercer día el aminoglucósido

1. ¿Cuándo utilizar los nuevos betalactámicos de forma empírica?
2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?
3. ¿Puedo usar con tranquilidad un antibiótico que es “I” (sensibilidad intermedia) en antibiograma?
4. ¿Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?
5. ¿Cuándo utilizar terapia antibiótica inhalada en NAVM?
6. Dosificación de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC

3. ¿Puedo usar con tranquilidad un antibiótico "I" en antibiograma?

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Nuevas definiciones de S, I y R

Sensible	Sensible si exposición incrementada	Resistente
Cuando hay una **alta probabilidad de éxito terapéutico con un régimen de dosificación estándar** del antibiótico	Cuando hay una **alta probabilidad de éxito terapéutico si se incrementa la exposición del antimicrobiano** por ajuste del régimen de dosificación o por su concentración en el lugar de la infección	Cuando hay una **alta probabilidad de fracaso terapéutico** incluso cuando hay un incremento de la exposición

La **exposición** está en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la excreción del antimicrobiano, que pueden influir en el microorganismo en el lugar de la infección

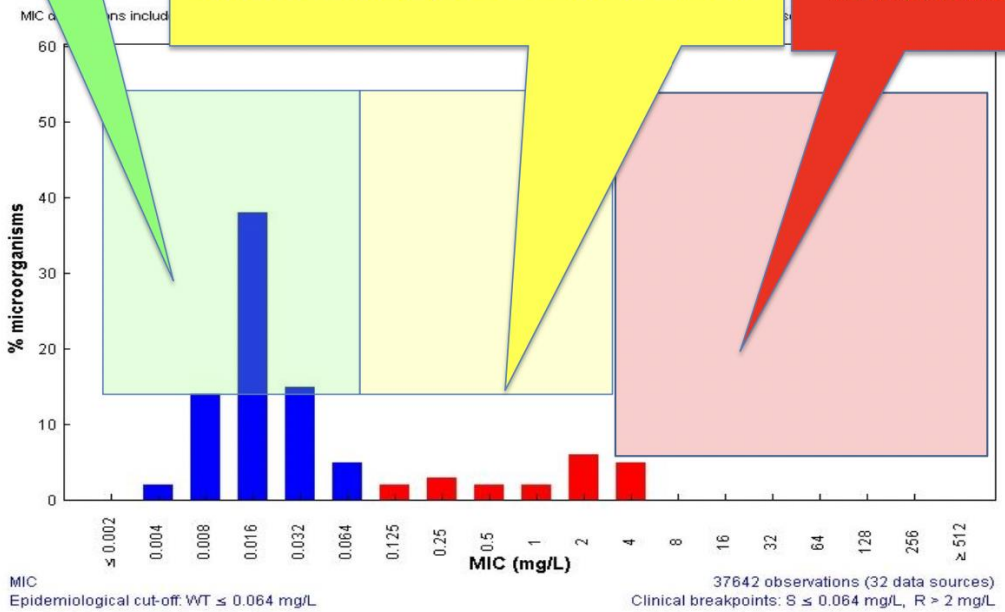
EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Definiciones de S,I y R antiguas

Sensible

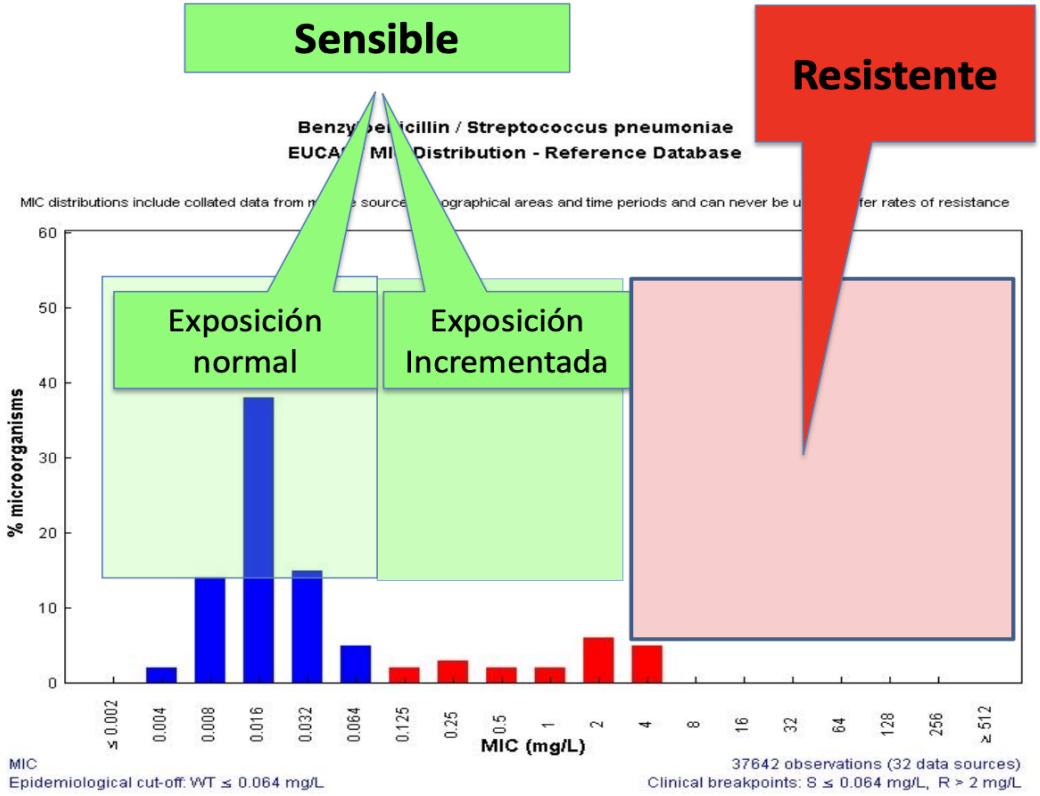
Intermedio
Efecto incierto.
Zona tampón de variación técnica.
Para una dosis alta.
Cuando se concentra por razones farmacocinéticas.

Resistente



EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Nuevas definiciones 2019



Con la definición modificada de la “categoría-I”...

...la única diferencia entre “S” e “I” es la cantidad de fármaco que es necesario en el lugar de la infección para alcanzar una respuesta clínica adecuada

Interpretación antibiograma

Pseudomonas aeruginosa en secreción bronquial

Colistina	S
Tobramicina	S
Meropenem	I (CMI=8 mg/L)
Pip-Tazobactam	R
Ceftazidima	R
Ciprofloxacino	I (CMI=0,5 mg/L)

Tratamiento:

1.- Colistina + tobramicina

2.- Meropenem + tobramicina

3.- Ciprofloxacino + tobramicina

Interpretación antibiograma

Pseudomonas aeruginosa en secreción bronquial

Colistina	S
Tobramicina	S
Meropenem	I (CMI=8 mg/L)
Pip-Tazobactam	R
Ceftazidima	R
Ciprofloxacino	I (CMI=0,5 mg/L)
Ceftolozano-tazobactam	S (CMI=2 mg/L)

Tratamiento:

1.- Meropenem + tobramicina

2.- Ceftolozano-tazob + tobra

1. ¿Cuándo utilizar los nuevos betalactámicos de forma empírica?
2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?
3. ¿Puedo usar con tranquilidad un antibiótico que es “I” (sensibilidad intermedia) en antibiograma?
4. ¿Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?
5. ¿Cuándo utilizar terapia antibiótica inhalada en NAVM?
6. Dosificación de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC

4. ¿ Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?

Guía ESCMID 2019

- Evidencia insuficiente
- No descolonización rutinaria en portadores BGN MDR
- Población de alto riesgo (UCI, neutropénicos, trasplantes): son necesarios RCT para comprobar efectividad y efectos adversos a largo plazo

- Pauta: Colistina 1 MU +/- gentamicina 80 mg cada 6 horas

Clin Microbiol Infect 2019;25(7):807-17

4. ¿ Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?

Dudas sobre la eficacia y seguridad

- 42-68% erradican al finalizar el tratamiento -> Ayuda al control de brotes
- Es frecuente la re-colonización
- Riesgo de inducir resistencias

Finalidad:

- NO evitar la transmisión a personas sanas
- Disminuir la infección y evitar la muerte en pacientes de alto riesgo seleccionados

4. ¿ Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?

J Antimicrob Chemother 2016; 71: 3242–3249
doi:10.1093/jac/dkw272 Advance Access publication 26 July 2016
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Isabel Machuca[1]†, Belén Gutiérrez-Gutiérrez[2]†, Salvador Pérez Cortés[3], Irene Gracia-Ahufinger[4]†, Josefina Serrano[5], María Dolores Madrigal[6], José Barcala[3], Fernando Rodríguez-López[4]†, Jesús Rodríguez-Baño[2]* and Julián Torre-Cisneros[1]†

Cohorte retrospectiva en 77 pacientes UCI de alto riesgo, portadores de *K. pneumoniae* KPC

Variable	DDS	No DDS	Significación
Mortalidad a 180 días	**25%** (11/44)	**54%** /18/33)	HR 0,18; IC95% 0.06–0.55
Incidencia de infecciones por KPC *K. pneumonia*	**4,5%** (2/44)	**39,4%** (13/33)	p=0,001
Resistencia a gentamicina en cultivos de seguimiento	**13,6%** (13/44)	**3%** /1/33)	p=0,008

J Antimicrob Chemother 2016;71:3242-9

1. ¿Cuándo utilizar los nuevos betalactámicos de forma empírica?
2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?
3. ¿Puedo usar con tranquilidad un antibiótico que es "I" (sensibilidad intermedia) en antibiograma?
4. ¿Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?
5. ¿Cuándo utilizar terapia antibiótica inhalada en NAVM?
6. Dosificación de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC

5. ¿ Cuándo utilizar antibioterapia inhalada en NAVM?

FUNDAMENTO

Experiencia terapia de consolidación en FQ/bronquiectasias

Elevadas concentraciones en tejido pulmonar

No efectos secundarios sistémicos

Aminoglucósidos y polimixinas

Terapia adicional o sustitutiva de IV

5. ¿ Cuándo utilizar antibioterapia inhalada en NAVM?

EVIDENCIA

Chest 2017;151:1239-46 Lancet Infect Dis 2020;20:330-40 Int Care Med 2020;46:546-8	No superioridad de la terapia inhalada
ESCMID 2017	No recomendado el uso rutinario
IDSA 2016 REA/UCI Francia	Restringido a infecciones por BGN R a betalactámicos

5. ¿ Cuándo utilizar antibioterapia inhalada en NAVM?

PACIENTE TIPO

NAVM por BGN MDR

Contraindicado betalactámico IV. Colistina + aminoglucósido IV

Asociar colistina o aminoglucósido inhalado

NAVM por BGN MDR

Tratamiento con betalactámico IV. Contraindicado colistina y aminoglucósido

Asociar colistina o aminoglucósido inhalado

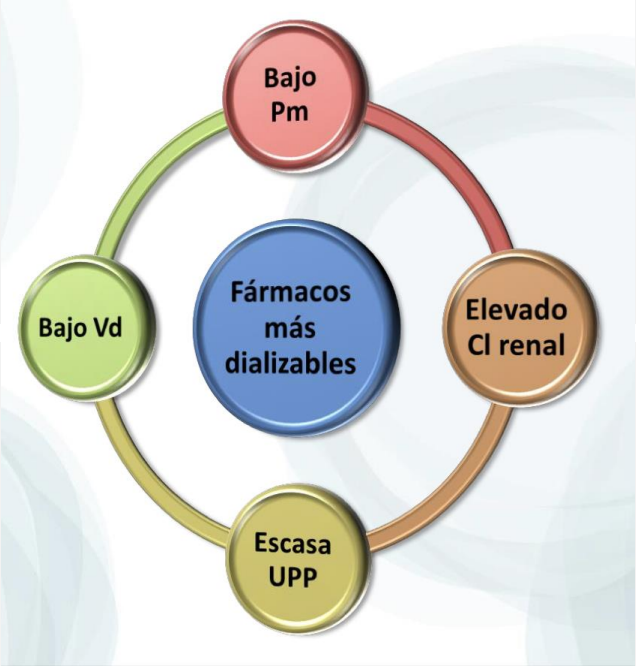
1. ¿Cuándo utilizar los nuevos betalactámicos de forma empírica?
2. ¿Hay que usar biterapia en la infección por *P. aeruginosa*?
3. ¿Puedo usar con tranquilidad un antibiótico que es "I" (sensibilidad intermedia) en antibiograma?
4. ¿Es útil la DDS en pacientes colonizados por BGN MDR?
5. ¿Cuándo utilizar terapia antibiótica inhalada en NAVM?
6. Dosificación de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC

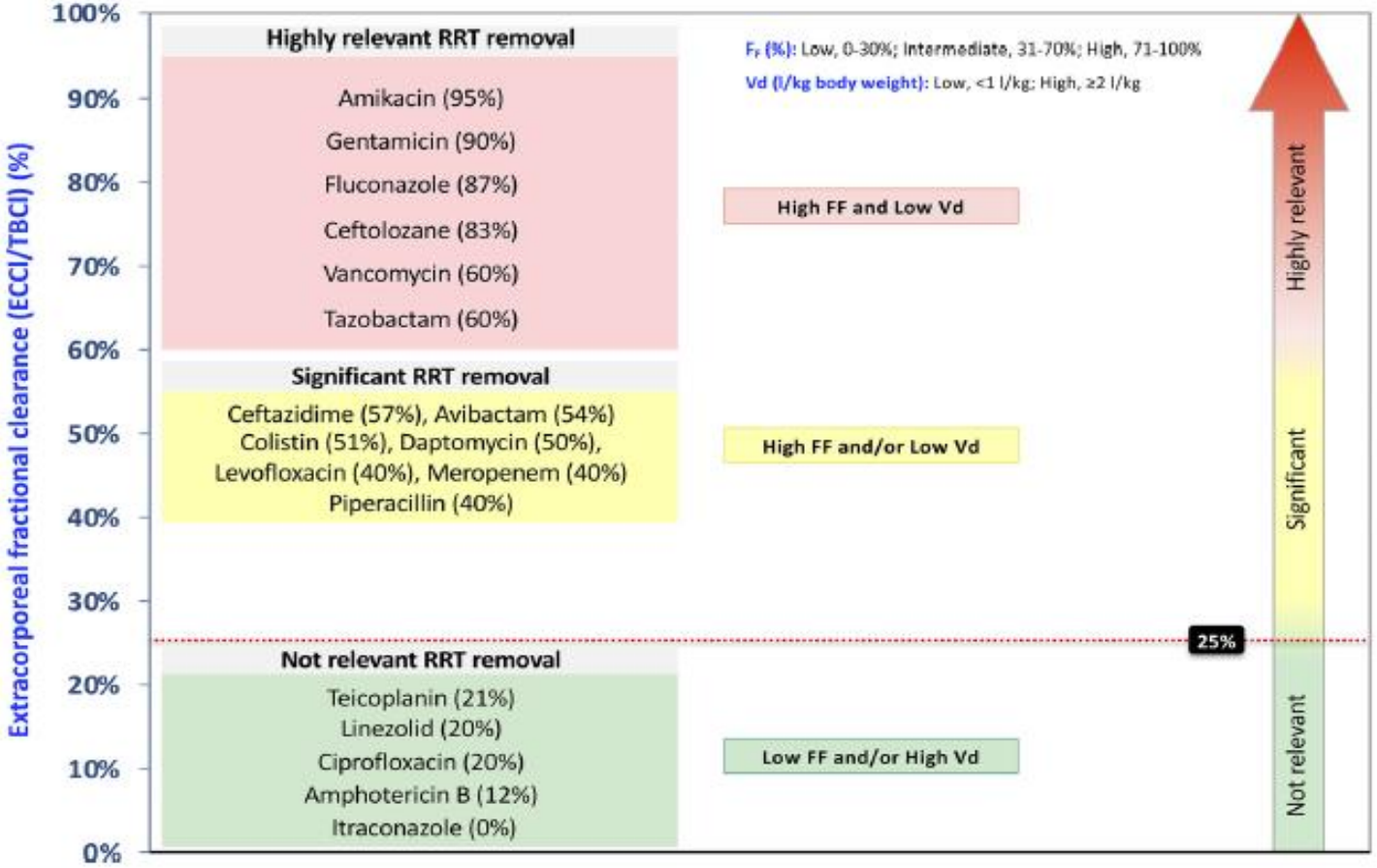
6. Dosificación de antibióticos en pacientes sometidos a TRRC

ELIMINACIÓN A TRAVÉS DE LA DEPURACIÓN EXTRARENAL

FARMACOCINÉTICA
Peso molecular
Lipofilia/Volumen de distribución
Unión a proteínas plasmáticas

TÉCNICA DE ELIMINACIÓN
Difusión/filtración
Flujo
Función renal residual

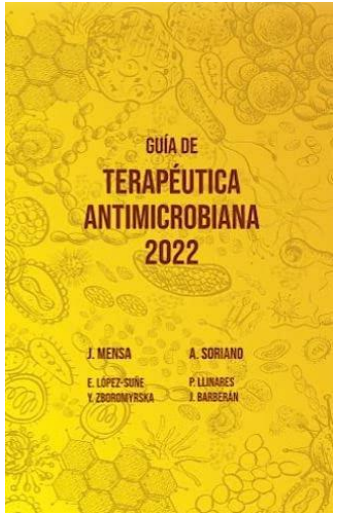


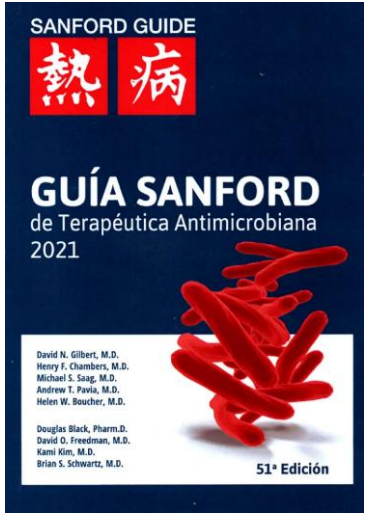

Extracorporeal fractional clearance (ECCI/TBCI) (%)
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Highly relevant RRT removal
Amikacin (95%)
Gentamicin (90%)
Fluconazole (87%)
Ceftolozane (83%)
Vancomycin (60%)
Tazobactam (60%)
Significant RRT removal
Ceftazidime (57%), Avibactam (54%)
Colistin (51%), Daptomycin (50%),
Levofloxacin (40%), Meropenem (40%)
Piperacillin (40%)
Not relevant RRT removal
Teicoplanin (21%)
Linezolid (20%)
Ciprofloxacin (20%)
Amphotericin B (12%)
Itraconazole (0%)
F_F (%): Low, 0-30%; Intermediate, 31-70%; High, 71-100%
Vd (l/kg body weight): Low, <1 l/kg; High, ≥2 l/kg
High FF and Low Vd
High FF and/or Low Vd
Low FF and/or High Vd
25%
Highly relevant
Significant
Not relevant

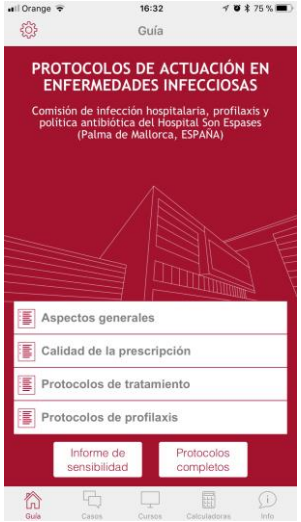
Dosificación de antimicrobianos en situaciones especiales →

7 Artículos

- Ajustes en fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica sin tratamiento renal sustitutivo







AJUSTE DE ANTIMICROBIANOS EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

SERVICIO DE FARMACIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

PRINCIPIO ACTIVO	PM (Da)	UNIÓN A PROTÉINAS (%)	EXC.RENAL (%)	DOSIS FR NORMAL	DOSIS TFG<10 ml/min	DIALIZA SI/NO/ND/P/NP – DOSIS RECOMENDADA								DOSIS VÍA IP PERITONITIS EN DP (ISPD GUIDELINES 2016)	OBSERVACIONES
						HD		HD ALTO FLUJO		DP		TRRC			
ACICLOVIR (ORAL)	247	15	60 (inalterado) 15 (metabolito inactivo)	Variable según indicación	Administrar dosis cada 12H	SI (50% en 6h)	Dosis TFG<10 ml/min Administrar post-HD	SI	Dosis TFG<10 ml/min Administrar post-HD	NO	Dosis TFG<10 ml/min	SI	ND		

67 · CONGRESO NACIONAL · 24-26 NOVIEMBRE · BARCELONA 2022

sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Gracias por su atención

Gràcies per la seva atenció

Eskerrik asko zure arretagatik

Grazas pola súa atención

REENCUENTRO REDEFINIR REFORMÚLATE RENACER REENCUENTRO REDEFINIR REFORMÚLATE RENACER REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REFORMÚLATE REDEFINIR RENACER REENCUENTRO REFORMÚLATE REDEFINIR RENACER REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR